

## КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС И АНАЛЬГЕЗИЯ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ВАГУСНЫХ АФФЕРЕНТОВ ЖЕЛУДКА АДРЕНАЛИНОМ

СЕРДЮК С. Е., ГМИРО В. Е.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,  
Санкт-Петербург

**Сердюк С. Е., Гмиро В. Е.** Кардиопульмональный рефлекс и анальгезия при стимуляции вагусных афферентов желудка адреналином // Мед. академ. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 52–56. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

У слабо наркотизированных крыс внутривенное (в/в) введение серотонина и адреналина в минимальной эффективной дозе (МЭД) вызывает кардиопульмональный рефлекс и максимальную анальгезию в тесте отдергивания лапы в результате стимуляции кардиопульмональных вагусных афферентов. Комбинированное в/в введение серотонина с адреналином в пороговых самостоятельно неэффективных дозах, составляющих 1/10–1/12 часть МЭД, приводит к развитию кардиопульмонального рефлекса и максимальной анальгезии. В основе механизма потенцирования лежит стимуляция адреналином вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

*Ключевые слова:* адреналин, серотонин, желудок, вагус, афференты.

**Serdyuk S. E., Gmiro V. E.** Cardiopulmonary reflex and analgesia stimulation of gastric vagal afferents by adrenaline // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 52–56. Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russia, 197376.

Intravenous (i.v.) administration of serotonin and adrenaline in the minimal effective dose in the lightly anesthetized rats causes cardiopulmonary reflex and maximal analgesia in the hind paw withdrawal test as a result of stimulation of cardiopulmonary vagal afferents. The combined i.v. administration of serotonin and adrenaline in the threshold independently noneffective doses comprising 1/10–1/12 part of the minimal effective dose, leads to the development of cardiopulmonary reflex and maximal analgesia. The basis for the mechanism of potentiation is the stimulation of vagal afferents in gastric mucosa by adrenaline.

*Key words:* adrenaline, serotonin, stomach, vagus, afferents.

Известно, что у слабо наркотизированных крыс в/в введение серотонина в дозе 10–50 мкг/кг вызывает значительную анальгезию в тесте отдергивания хвоста, а также сильный и продолжительный кардиопульмональный рефлекс (апноэ, брадикардия, гипотония) в результате стимуляции хеморецепторов кардиопульмональных вагусных афферентов [2, 9, 10, 12]. Внутривенное введение адреналина у наркотизированных крыс и мышей в дозе, вызывающей прессорный барорефлекс, ведет к развитию у них также и кардиопульмонального рефлекса [7, 11]. Внутримышечное введение адреналина у интактных крыс вызывает максимальную анальгезию в тесте отдергивания хвоста [1, 3].

Важно отметить, что анальгезирующий эффект, вызванный в/в введением серотонина в тесте отдергивания хвоста у крыс с поверхностным наркозом, является следствием развития кардиопульмонального рефлекса [9, 12]. Можно предположить, что в/в введение адреналина, подобно серотонину, будет вызывать анальгезию у наркотизированных крыс в результате развития кардиопульмонального рефлекса, вызванного стимуляцией хеморецепторов кардиопульмональных вагусных афферентов.

Ранее нами было установлено, что в/в введение малых доз адреналина (3–10 мкг/кг), еще не вызывающих заметного кардиопульмонального и прессорного барорефлекса, в 5–10 раз повышает чувствительность кардиопульмонального рефлекса, вызванного в/в введением серотонина у наркотизированных крыс [2]. Поскольку предварительная анестезия слизистой желудка 1%-м лидокаином и субдиафрагмальная ваготомия устраняли потенцирование кардиопульмонального рефлекса адреналином, был сделан вывод, что в/в введение малых доз адреналина ведет к потенцированию кардиопульмонального рефлекса в результате стимуляции вагусных афферентов слизистой оболочки желудка [2].

Было показано, что стимуляция вагусных афферентов слизистой оболочки желудка, вызванная в/м введением адреналина в пороговой, самостоятельно неэффективной дозе, потенцирует до максимального уровня слабые антиноцицептивные эффекты, вызванные в/м введением пороговой дозы известного плазмозаменителя поливинилпирролидона, анальгезирующее действие которого связано со стимуляцией прессорных барорецепторов кардиопульмональных вагусных афферентов [4]. Поэтому можно было ожидать, что стимуляция вагусных афферентов сли-



слизистой оболочки желудка, вызванная в/в введением малой дозы адреналина (5 мкг/кг), будет потенцировать до максимума слабую анальгезию, вызванную в/в введением пороговой дозы серотонина, анальгезирующее действие которого связано со стимуляцией хеморецепторов кардиопульмональных вагусных афферентов [9, 12]. В случае совпадения механизмов потенцирующего влияния адреналина на анальгезию и кардиопульмональный рефлекс, вызванные в/в введением серотонина, можно полагать, что в основе потенцирования анальгезирующего действия серотонина лежит повышение чувствительности кардиопульмонального рефлекса.

Цель работы – провести сравнительный анализ потенцирующего влияния адреналина на кардиопульмональный рефлекс и анальгезию, вызванные в/в введением серотонина у слабо наркотизированных крыс.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 86 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. Поверхностный наркоз, позволяющий исследовать как кардиопульмональный рефлекс, так и болевые рефлексы у крыс [2, 6, 9, 10, 12], достигался в/бр введением уретана в дозе 0,8 г/кг.

Кардиопульмональный рефлекс у наркотизированных крыс вызывали в/в введением серотонина, адреналина, а также комбинации серотонина с пороговой дозой (5 мкг/кг) адреналина, которые вводили в яремную вену в нарастающих дозах до получения максимально выраженного кардиопульмонального рефлекса (так называемая триада эффектов: апноэ 40–50 с, брадикардия – замедление ритма сердечных сокращений в 2,5–3 раза и снижение артериального давления на 50–60 мм) [2]. Чувствительность кардиопульмонального рефлекса оценивали по величине минимальной эффективной дозы (МЭД) серотонина, адреналина, а также серотонина в составе комбинации с пороговой дозой адреналина, вызывающей статистически значимый кардиопульмональный рефлекс (апноэ не менее 10 с, двукратное замедление частоты сердечных сокращений, снижение кровяного давления на 30–40 мм).

Анальгезирующее действие веществ у слабо наркотизированных крыс оценивали по удлинению латентного периода рефлекса отдергивания лапы, помещенной в воду с температурой 52 °С [6, 8]. Анальгезию у крыс вызывали в/в введением серотонина, адреналина, а также комбинации серотонина с пороговой дозой (5 мкг/кг) адреналина, которые вводили в яремную вену в нарастающих дозах до получения максимального угнетения рефлекса отдергивания лапы (латентный период рефлекса более 30 с). Для количественной оценки анальгезирующей

активности рассчитывали МЭД адреналина, серотонина, а также серотонина в составе комбинации с адреналином, которые вызывают достоверный максимальный анальгезирующий эффект (латентный период рефлекса отдергивания лапы >30 с).

В отдельной серии экспериментов исследовали влияние адреналина в дозе 10 мкг/кг, который вводили внутривенно (в/ж) за 20 мин до в/в введения серотонина, на величину МЭД серотонина, вызывающего кардиопульмональный рефлекс и анальгезию.

С целью доказательства участия кардиопульмональных и субдиафрагмальных вагусных афферентов в развитии кардиопульмонального рефлекса и анальгезии, вызванных в/в введением серотонина и адреналина, за 30 мин до введения веществ проводили двустороннюю шейную ваготомию, а также субдиафрагмальную желудочную ваготомию путем перерезки передней и задней ветвей вагуса на уровне нижнего конца пищевода [2].

Для исследования роли вагусных афферентов слизистой оболочки желудка в механизме потенцирования адреналином кардиопульмонального рефлекса и анальгезии, вызванных серотонином, за 30 мин до их введения проводили анестезию слизистой оболочки желудка 1%-м раствором лидокаина (0,5 мл, в/ж) и субдиафрагмальную желудочную ваготомию.

Количество животных в каждой экспериментальной группе составляло от 8 до 10. Данные опытов статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента. Исследуемые вещества получены от фирмы «Sigma».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из табл. 1, в/в введение серотонина в минимальной эффективной дозе (МЭД) 15–17 мкг/кг у слабо наркотизированных уретаном крыс вызывает статистически значимый кардиопульмональный рефлекс (апноэ не менее 10 с, двукратное замедление частоты сердечных сокращений, снижение кровяного давления на 30–40 мм), а также максимальную анальгезию в тесте отдергивания лапы (латентный период рефлекса отдергивания лапы >30 с). Кардиопульмональный рефлекс и анальгезия, вызванные в/в введением серотонина, не изменяются после субдиафрагмальной желудочной ваготомии, но полностью устраняются после двусторонней шейной ваготомии (табл. 1).

Внутривенное введение адреналина в МЭД, соответственно 50 мкг/кг и 47 мкг/кг, подобно серотонину, вызывает статистически значимый кардиопульмональный рефлекс и максимальную анальгезию у наркотизированных крыс, которые устранялись после двусторонней шейной ваготомии, но не изменялись после субдиафрагмальной ваготомии (табл. 1). Следовательно, в основе кардиопульмонального



Минимальные эффективные дозы (МЭД) серотонина и адреналина, вызывающие анальгезию и кардиопульмональный рефлекс ( $M \pm m$ )

Вещество	МЭД, мкг/кг	
	Тест отдергивания лапы	Кардиопульмональный рефлекс
Серотонин, в/в	17±1,9	15±1,7
Серотонин, в/в + ваготомия шейная	500*	500**
Серотонин, в/в + ваготомия субдиафрагмальная	22±2,5	23±2,6
Адреналин, в/в	50±5,9	47±4,9
Адреналин, в/в + ваготомия шейная	500*	500**
Адреналин, в/в + ваготомия субдиафрагмальная	55±5,8	53±4,8
Серотонин, в/в + адреналин, 5 мкг/кг, в/в	1.5±0.16***	1,5±0,17***
Серотонин, в/в + адреналин, 10 мкг/кг, в/ж	1.8±0.19***	1,7±0,10***
Серотонин, в/в + адреналин, 5 мкг/кг, в/в + лидокаин, в/ж	20±2,4	19±2,3
Серотонин, в/в + адреналин, 10 мкг/кг, в/ж + лидокаин, в/ж	22±2,4	23±2,4
Серотонин, в/в + адреналин, 5 мкг/кг, в/в + ваготомия субдиафрагмальная	21±2,3	20±2,2
Серотонин, в/в + адреналин, 10 мкг/кг, в/ж + ваготомия субдиафрагмальная	24±2,5	22±2,4

Примечание.\* Не вызывает анальгезии в дозе до 500 мкг/кг; \*\* не вызывает кардиопульмонального рефлекса в дозе до 500 мкг/кг; \*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с МЭД серотонина.

рефлекса и анальгезии, вызванной как серотином, так и адреналином, лежит стимуляция кардиопульмональных, а не субдиафрагмальных вагусных афферентов.

В/в введение крысам адреналина и серотонина в пороговых дозах, составляющих 1/10–1/12 МЭД, практически не вызывает кардиопульмонального рефлекса и оказывает лишь слабое анальгезирующее действие (2–3% от максимума) у наркотизированных крыс. Комбинированное введение серотонина с адреналином в пороговой дозе 5 мкг/кг (1/10 МЭД) позволяет достоверно в 10–12 раз уменьшить МЭД серотонина, вызывающую кардиопульмональный рефлекс и максимальную анальгезию ( $p < 0,05$ , табл. 1). Следовательно, комбинация серотонина с адреналином в пороговых, самостоятельно неэффективных дозах, составляющих 1/10–1/12 часть МЭД, приводит к развитию статистически значимого кардиопульмонального рефлекса и максимальной анальгезии, так же как и в случае самостоятельного применения МЭД серотонина или адреналина.

Как видно из табл. 1, адреналин не только при системном в/в введении в дозе 5 мкг/кг, но и при локальном в/ж введении в дозе 10 мкг/кг практически одинаково (в 10–12 раз) потенцирует кардиопульмональный рефлекс и анальгезию, которые вызваны в/в введением серотонина у наркотизированных крыс. Потенцирующий эффект адреналина при обоих способах введения полностью устраняется после субдиафрагмальной желудочной ваготомии, а также анестезии слизистой оболочки желудка лидокаином. Полученные результаты свидетельствуют об участии вагусных афферентов слизистой оболочки желудка в механизме потенцирующего действия адреналина.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что у слабо наркотизированных крыс в/в введение серотонина вызывает анальгезию в тесте отдергивания хвоста и кардиопульмональный рефлекс в результате стимуляции хеморецепторов кардиопульмональных вагусных афферентов [9, 10, 12]. Результаты изложенных выше экспериментов свидетельствуют о том, что в/в введение серотонина в минимальной эффективной дозе (МЭД), 15–17 мкг/кг, у слабо наркотизированных уретаном крыс вызывает статистически значимый кардиопульмональный рефлекс, а также максимальную анальгезию в тесте отдергивания лапы. Нами установлено, что кардиопульмональный рефлекс и анальгезия, вызванные в/в введением серотонина, не изменяются после субдиафрагмальной желудочной ваготомии, но полностью устраняются после двусторонней шейной ваготомии. Поскольку двухсторонняя шейная ваготомия одновременно устраняет влияния как субдиафрагмальных, так и кардиопульмональных вагусных афферентов, полученные результаты подтверждают существующие выводы о том, что у наркотизированных крыс в/в введение серотонина вызывает анальгезию и кардиопульмональный рефлекс в результате стимуляции хеморецепторов кардиопульмональных вагусных афферентов [9, 10, 12].

Известно, что внутривенное введение адреналина у наркотизированных крыс и мышей в дозе, вызывающей прессорный барорефлекс, ведет к развитию у них также и кардиопульмонального рефлекса [7, 11]. Системное введение адреналина и мезатона у интактных крыс вызывает максимальную анальгезию в тесте отдергивания хвоста [1, 3].



Нами установлено, что внутривенное введение адреналина в МЭД, соответственно 47 мкг/кг и 50 мкг/кг, подобно серотонину, вызывает статистически значимый кардиопульмональный рефлекс и максимальную анальгезию в тесте отдергивания лапы у слабо наркотизированных крыс, которые устранились после двусторонней шейной ваготомии, но не изменялись после субдиафрагмальной ваготомии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что адреналин при в/в введении у слабо наркотизированных крыс в одних и тех же дозах вызывает не только кардиопульмональный рефлекс, но и анальгезию в результате стимуляции кардиопульмональных вагусных афферентов. Поскольку анальгезирующий эффект, вызванный в/в введением серотонина в тесте отдергивания хвоста у слабо наркотизированных крыс, является следствием развития кардиопульмонального рефлекса [9, 12], мы полагаем, что анальгезия в тесте отдергивания лапы, вызванная в/в введением не только серотонина, но и адреналина, является в данных экспериментах следствием развития кардиопульмонального рефлекса.

Ранее нами было установлено, что в/в введение малых доз адреналина (3–10 мкг/кг), еще не вызывающих заметного кардиопульмонального и прессорного барорефлекса, в 5–10 раз повышает чувствительность кардиопульмонального рефлекса, вызванного в/в введением серотонина у наркотизированных крыс в результате стимуляции вагусных афферентов желудка [2]. В представленных здесь экспериментах комбинированное в/в введение серотонина с адреналином в пороговой дозе 5 мкг/кг (1/10 МЭД) позволяет достоверно в 10–12 раз уменьшить МЭД серотонина, вызывающую не только кардиопульмональный рефлекс, но и максимальную анальгезию. Проведение субдиафрагмальной желудочной ваготомии перед введением комбинации серотонина с адреналином полностью устраняет потенцирование как кардиопульмонального рефлекса, так и анальгезии. Отсюда следует, что стимуляция адреналином вагусных афферентов желудка при в/в введении комбинации серотонина с адреналином в пороговых дозах ведет к потенцированию не только кардиопульмонального рефлекса, но и анальгезии.

Известно, что локальное в/ж введение адреналина (в пилорический отдел желудка) в дозе 10 мкг/кг вызывает максимальный анальгезирующий эффект у интактных крыс в результате стимуляции субдиафрагмальных вагусных афферентов со стороны слизистой желудка [1]. В наших экспериментах адреналин как при в/в введении в дозе 5 мкг/кг, так и при локальном в/ж введении в дозе 10 мкг/кг практически одинаково (в 10–12 раз) потенцирует кардиопульмональный рефлекс и анальгезию, которые вызваны в/в введением серотонина у наркотизированных крыс.

При этом потенцирующий эффект адреналина при обоих способах введения полностью устраняется не только после субдиафрагмальной желудочной ваготомии, но и после в/ж введения лидокаина, вызывающего анестезию слизистой оболочки из просвета желудка [1, 3]. Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что комбинированное в/в введение серотонина с адреналином в пороговых дозах в одинаковой мере потенцирует как анальгезию, так и кардиопульмональный рефлекс в результате стимуляции вагусных афферентов слизистой оболочки желудка адреналином.

Как известно, крысы с высокой чувствительностью кардиопульмонального рефлекса имеют также максимально высокий порог болевой чувствительности [2]. Поэтому результаты проведенных экспериментов дают основание утверждать, что в основе потенцирования анальгезирующего действия серотонина при его комбинированном в/в введении с адреналином в пороговой дозе лежит повышение чувствительности кардиопульмонального рефлекса в результате стимуляции адреналином вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Мы полагаем, что вызванное адреналином повышение чувствительности кардиопульмонального рефлекса у ненаркотизированных крыс ведет к потенцированию анальгезирующего действия и уменьшению побочных эффектов амитриптилина, холецистокинина и поливинилпирролидона при их комбинированном в/м введении с адреналином в пороговых дозах [4, 5].

### Литература

1. Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Участие желудочных афферентов в рефлекторных механизмах срочной адаптации к стрессовым воздействиям // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1995. Т. 81. № 9. С. 40–51.
2. Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Изменение индивидуальной резистентности к стрессу у белых крыс при активации афферентных систем желудка // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1997. Т. 83. № 7. С. 130–135.
3. Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Анальгезирующее и антидепрессивное действие адреналинового стресса при эндогенной активации афферентных систем желудка крыс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1997. Т. 83. № 8. С. 111–120.
4. Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Адреналин потенцирует анальгезирующее и антидепрессивное действие поливинилпирролидона и холецистокинина в результате стимуляции афферентов слизистой оболочки желудка // Бюл. эксп. биол. и мед. 2007. Т. 143. № 3. С. 321–323.
5. Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Адреналин потенцирует анальгезирующее и антидепрессивное действие



- амитриптилина в результате стимуляции афферентов слизистой оболочки желудка // Бюл. эксп. биол. и мед. 2007. Т. 144. № 11. С. 535–537.
6. Loomis C.W., Arunachalam K.D. Intrathecal St-587: effects on nociceptive reflexes and blood pressure in the rat // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992. Vol. 263. № 2. P. 428–435.
  7. Lorita J., Escalona N., Faraudo S. et al. Effects of epidermal growth factor on epinephrine-stimulated heart function in rodents // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002. Vol. 283. № 5. P. H1887–1895.
  8. McGaraughty S., Chu K.L., Bitner R.S. et al. Capsaicin infused into the PAG affects rat tail flick responses to noxious heat and alters neuronal firing in the RVM // J. Neurophysiol. 2003. Vol. 90. № 4. P. 2702–2710.
  9. Meller S.T., Lewis S.J., Ness T.J. et al. Vagal afferent-mediated inhibition of a nociceptive reflex by intravenous serotonin in the rat. I. Characterization // Brain Res. 1990. Vol. 524. № 1. P. 90–100.
  10. Sevoz-Couche C., Hamon M., Laguzzi R. Antinociceptive effect of cardiopulmonary chemoreceptor and baroreceptor reflex activation in the rat // Pain. 2002. Vol. 99. № 1–2. P. 71–81.
  11. Teplitz L., Igic R., Berbaum M.L. et al. Sex differences in susceptibility to epinephrine-induced arrhythmias // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2005. Vol. 46. № 4. P. 548–555.
  12. Thurston-Stanfield C.L., Ranieri J.T., Vallabhapurapu R., Barnes-Noble D. Role of vagal afferents and the rostral ventral medulla in intravenous serotonin-induced changes in nociception and arterial blood pressure // Physiol. Behav. 1999. Vol. 67. № 5. P. 753–767.
  13. Watkins L.R., Thurston C.L., Fleshner M. Phenylephrine-induced antinociception: investigations of potential neural and endocrine bases // Brain Res. 1990. Vol. 528. № 2. P. 273–284.

*Представлена членом-корреспондентом РАМН Н. С. Сапроновым*