

А.Е. Абатуров, д.м.н., профессор, О.Н. Герасименко, ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Значение медикаментозного управления активностью серотониновых рецепторов при лечении заболеваний пищеварительного тракта



А.Е. Абатуров

Краткая история серотонина

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) был идентифицирован в сыворотке крови у млекопитающих в 1946 г. как вещество с контрактильным действием на мышечную ткань, а через семь лет было установлено, что он является важнейшим медиатором нервной системы. Однако еще в 1937 г. M. Vialli и V. Erspamer из ткани кишечника выделили энтерамин, и только в 1952 г. V. Erspamer, B. Aseo установили идентичность энтерамин и серотонина. В 1959 г. E. Bulbring, A. Crema впервые предположили, что 5-НТ играет ключевую роль в перистальтике кишечника.

Синтез серотонина. Распределение серотонина в организме

Серотонин (рис. 1) — один из основных нейромедиаторов головного мозга, который синтезируется в гипофизе (шишковидной железе) человека из незаменимой аминокислоты триптофана. Серотонин участвует в регуляции сна, циркадного ритма жизнедеятельности, настроения, когнитивных функций, поведения, терморегуляции, функционирования ноцицептивной, эндокринной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также секреторной функции и перистальтики пищеварительного тракта.

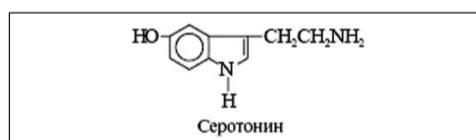


Рис. 1. Химическая формула серотонина

Известно, что 95% серотонина организма локализовано в кишечнике и накапливается в гранулах энтерохромаффинных клеток. Остальная масса серотонина находится преимущественно в тромбоцитах и серотонинергических нейронах (Kim D.Y., Camilleri M., 2000).

Энтерохромаффинные клетки, или клетки Кульчицкого, названы в честь открывшего их российского гистолога и министра народного просвещения Российской империи Н.К. Кульчицкого (1856-1925). Энтерохромаффинные клетки расположены у основания крипт слизистой оболочки кишечника в соотношении с энтероцитами 1:100. Секреторные гранулы диаметром от 400 до 200 нм содержат 5-НТ и другие пептиды, в том числе холецистокинин, нейротензин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), PYY. Энтерохромаффинные клетки активируются под воздействием различных внешних факторов (рис. 2).

Взаимодействие серотонина и интестинальной нервной системы

5-НТ активирует первичный афферентный нейрон сплетения подслизистой оболочки (IPAN), который передает сигнал интернейронам (Gershon M.D., Liu M.-T., 2010). Восходящие нейроны через интернейроны активируют возбуждающие мотонейроны, которые секретируют ацетилхолин, вызывая сокращение гладких мышц. Нисходящие нейроны активируют ингибирующие мотонейроны, которые продуцируют монооксид азота,

вазоинтестинальный пептид и/или АТФ, вызывая расслабление гладких мышц в дистальных отделах кишечника (Gershon M.D., Liu M.-T., 2007).

Причем в регионах, проксимально расположенных от воздействия энтерохромаффинных клеток, преимущественно высвобождается субстанция Р, обуславливая сокращение, а в дистальных регионах — вазоинтестинальный пептид, обуславливая расслабление стенки кишечника, участвуя в формировании перистальтики кишечника.

Пища — основной стимул высвобождения серотонина. Прием чрезмерных объемов пищи приводит к повышению концентрации серотонина до 220-300 нанogramm в 1 мл сыворотки крови.

Транспортер обратного захвата серотонина

Энтероциты на апикальной поверхности цитоплазматической мембраны экспрессируют транспортер обратного захвата серотонина (SERT), функция которого заключается в поглощении серотонина и удалении его из внутрикишечного пространства (рис. 3).

Плотность представительства SERT выше в тонком (подвздошная кишка > двенадцатиперстная кишка > тощая кишка), чем в толстом кишечнике (Ravinder K.G. и соавт., 2007).

У больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК), который характеризуется преобладанием в клинической картине диареи, значительно уменьшена экспрессия SERT. Наличие короткой аллели (S) гена SERT, как правило, сопровождается висцеральной гиперчувствительностью (Camilleri M., 2009). Отмечено, что эффективность алосетрона у пациентов с СРК с диареей и с генотипом L/L была значительно выше, чем у больных с генотипами S/S и S/L.

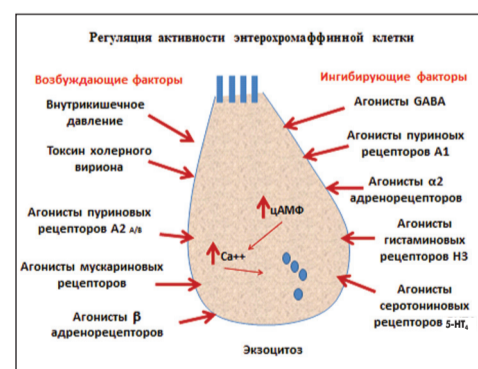


Рис. 2. Регуляция активности энтерохромаффинной клетки

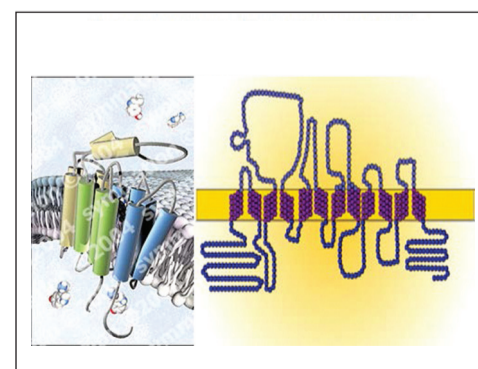


Рис. 3. Транспортер обратного захвата серотонина

Серотониновые рецепторы

Серотонин реализует свое действие через активацию 5-НТ-рецепторов. В настоящее время выделено 7 типов и более 28 подтипов серотониновых рецепторов (табл.). В пищеварительном тракте идентифицировано наличие пяти типов серотониновых рецепторов — 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2В} и 5-НТ_{2С}-рецепторы (De Maeyer J.H., Lefebvre R.A., Schuurkes A.J., 2008).

Семейство 5-НТ₁-рецепторов

Возбуждение 5-НТ_{1В}-рецепторов в пищеварительном тракте стимулирует продукцию монооксида азота ингибирующими нейронами желудка, что приводит к релаксации его дна. В связи с этим применение агонистов 5-НТ₁-рецепторов, в частности суматриптана, обуславливая расслабление фундального отдела желудка, снижает чувствительность к принятому объему пищи.

Семейство 5-НТ₂-рецепторов

5-НТ₂-рецепторы в пищеварительном тракте представлены несколькими изоформами (А, В и С), возбуждение которых приводит к активации ЗРК-киназы и, как следствие, к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция. Возбуждение 5-НТ₂-рецепторов в кишечнике обуславливает сокращение мышц фундального отдела желудка.

Семейство 5-НТ₃-рецепторов

Указанное рецепторное семейство состоит из нескольких изоформ — 5-НТ_{3А}, 5-НТ_{3В}, 5-НТ_{3С}, 5-НТ_{3Д} и 5-НТ_{3Е}, которые представляют продукты различных генов, расположенных на длинном плече хромосомы 11 (11q23.1-q23.2). В пищеварительном тракте 5-НТ₃-рецепторы преимущественно локализованы на мембранах автономных нейронов кишечной нервной системы, а также на мембранах лимфоцитов и моноцитов.

5-НТ₃-рецептор является селективным пентамерным ионным каналом и состоит из пяти субъединиц, окружающих центральную проводящую ионы пору (рис. 4).

5-НТ₃-рецепторы модулируют высвобождение нейромедиаторов и нейропептидов, таких как серотонин, дофамин, холецистокинин, ацетилхолин, ГАМК, субстанция Р. 5-НТ₃-рецепторы вовлечены в передачу сенсорных сигналов, регулирование вегетативных функций, стимуляцию рвотного рефлекса, функционирование ноцицептивной системы и управление чувством тревоги. В пищеварительном тракте 5-НТ₃-рецепторы участвуют в регуляции моторики, усиливают секрецию и предопределяют уровень висцеральной чувствительности. Для лиц с высокой экспрессией рецепторов 5-НТ_{3А} и 5-НТ_{3Е} характерна склонность к гиперсекреции, усиленной перистальтике кишечника, а также наличие низкого порога висцеральной чувствительности (Kapelner J. и соавт., 2008).

Таблица. Серотониновые рецепторы пищеварительного тракта и их действие

Рецептор	Действие	Агонисты	Антагонисты
5-НТ _{1А}	ЦНС: ингибирование активности нейронов	Буспирон	Спиперон Метизепин Эрготамин Йохимбин
5-НТ _{1В}	ЦНС: пресинаптическая ингибция, поведенческие эффекты Сосуды: вазоконстрикция сосудов легких	Эрготамин Суматриптан	Метизепин Йохимбин Метерголин
5-НТ _{1D}	ЦНС: локомоторная функция Сосуды: вазоконстрикция сосудов головного мозга	Суматриптан	Метизепин Йохимбин Метерголин Эрготамин
5-НТ _{2А}	ЦНС: возбуждение нейронов, поведенческие эффекты Сокращение гладких мышц Агрегация тромбоцитов	α-Метил-5-НТ	Кетансерин Ципрогептадин Пизотифен
5-НТ _{2В}	Усиление моторики желудка	α-Метил-5-НТ	Йохимбин
5-НТ _{2С}	ЦНС: усиление ликворпродукции	α-Метил-5-НТ Агомелатин	Месулергин
5-НТ ₃	ЦНС: возбуждение нейронов, беспокойство	α-Метил-5-НТ	Алосетрон Гранисетрон Доласетрон Ондансетрон Мемантин Палонсетрон Рамосетрон Трописетрон
5-НТ ₄	ЦНС: возбуждение нейронов Пищеварительный тракт: усиление моторики	5-Метокситриптамин Метоклопрамид Рензаприд Тегасерод	GR113808
5-НТ ₅	ЦНС: неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
5-НТ ₆	ЦНС: неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
5-НТ ₇	Неизвестно	Неизвестно	5-Метокситриптамин Метизепин

Семейство 5-HT₄-рецепторов

Рецепторное семейство 5-HT₄ состоит из 9 изоформ – 5-HT_{4A}, 5-HT_{4B}, 5-HT_{4C}, 5-HT_{4D}, 5-HT_{4E}, 5-HT_{4F}, 5-HT_{4G}, 5-HT_{4H}, 5-HT_{4NB}, которые представляют продукты различных генов, расположенных на длинном плече хромосомы 5 (5q31-q33).

5-HT₄ локализованы в пресинаптической области первичных афферентных нейронов тонкого и толстого кишечника, активация которых регулирует моторику кишечника. 5-HT₄-рецепторы, активируя протеинкиназу А и повышая уровень цАМФ, стимулируют высвобождение серотонина, ацетилхолина, γ-аминомасляной кислоты. Возбуждение 5-HT₄ стимулирует первичный афферентный нейрон (IPAN), медиатором которого является пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), что приводит к циркулярному мышечному сокращению.

Пресинаптические 5-HT₄-рецепторы потенцируют силу нейротрансмиссии прокинетиических путей. Однако активность 5-HT₄-рецепторов не влияет на желудочный или тонкокишечный транзит пищи.

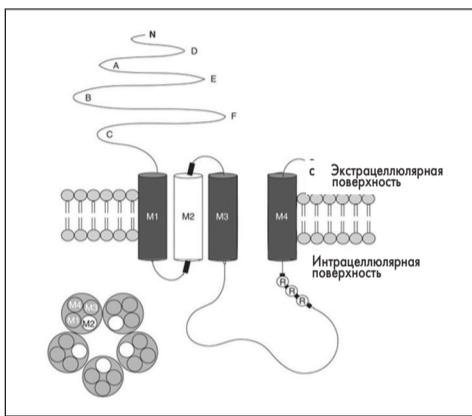


Рис. 4. 5-HT₃-рецептор (Thompson A.J., Lumis S.C.R., 2007)

Влияние активности серотониновых рецепторов на пищеварительный тракт

Серотонин влияет на функции кишечника, непосредственно взаимодействуя с 5-HT-рецепторами энтероцитов. Возбуждение 5-HT_{1b}-рецепторов приводит к релаксации мышц дна желудка; 5-HT_{2a}-рецепторов – к сокращению мышц дна желудка, усилению секреции в сигмовидной кишке. Возбуждение 5-HT₃-рецепторов вызывает тошноту, ингибирует гастральную секрецию, усиливает интестинальную секрецию, повышает антральную контрактильность и висцеральную чувствительность; 5-HT₄ – способствует увеличению перистальтики пищевода.

Серотонин и функциональные заболевания пищеварительного тракта

Установлено, что концентрация серотонина в сыворотке крови повышена при диарее и снижена при запорах. При СРК увеличение концентрации серотонина наблюдается в случае диарейного варианта, а снижение уровня – варианта, который сопровождается запором (Dunlop S.P. и соавт., 2005).

Вероятно, что СРК с диареей обусловлен нарушением обратного захвата серотонина, а СРК с запором – нарушением продукции серотонина

С учетом вышесказанного при функциональных заболеваниях пищеварительного тракта, которые сопровождаются диареей, препаратами выбора у взрослых пациентов являются антагонисты 5-HT₃-рецепторов, (алосетрон и цилансетрон), а при функциональных заболеваниях пищеварительного тракта, которые сопровождаются запором (при хроническом запоре, функциональной неязвенной диспепсии, СРК) – агонисты 5-HT₄-рецепторов, в частности тегасерод. Однако агонисты 5-HT₄-рецепторов могут усилить интенсивность болевого синдрома, в связи с чем указанные препараты не рекомендованы для использования в детской практике.

Модуляторы активности серотониновой системы – влияние препарата Иберогаст® на серотониновую систему

Относительно недавно, в 2003–2005 годах, в ходе исследований, проведенных в соответствии с современными требованиями доказательной медицины и принципами Надлежащей клинической практики (GCP), было показано, что лекарственный растительный препарат Иберогаст® влияет на серотонинергическую систему пищеварительного тракта. U. Simmen и соавт. (2003; 2005) установили, что некоторые ингредиенты препарата Иберогаст® связываются с серотониновыми рецепторами 5-HT₃ и 5-HT₄.

В состав препарата Иберогаст® входят экстракт из свежего растения иберийки горькой и сухие экстракты корней дягиля, цветков ромашки, плодов тмина, плодов расторопши, листьев мелиссы, листьев мяты перечной, травы чистотела, корней солодки. Из девяти травяных экстрактов, содержащихся в препарате Иберогаст®, селективно взаимодействуют с 5-HT₄-рецепторами экстракты травы чистотела и цветков ромашки, с 5-HT₃-рецепторами – корни солодки (Simmen U. и соавт., 2006).

Согласно результатам клинических исследований эффективность препарата Иберогаст® в лечении функциональных заболеваний пищеварительного тракта, таких как функциональная диспепсия и СРК, сравнима с таковой антагониста 5-HT₃-рецепторов метоклопрамида и агониста 5-HT₄-рецепторов цизаприда (Simmen U. и соавт., 2006), при этом Иберогаст® продемонстрировал значительно лучший профиль безопасности. Кроме того, препарат ингибирует чувствительность афферентных нейронов тонкого кишечника к воздействию механических и химических раздражителей, в том числе к действию серотонина, повышая порог висцеральной чувствительности (Muller M.H. и соавт., 2006).

Как следствие, Иберогаст® регулирует моторику желудка: в проксимальных отделах вызывает продолжительное и обратимое снижение тонуса, а в дистальном существенно повышает фазовую активность и амплитуду сокращений, что способствует нормализации как нарушенной аккомодации, так и сниженной моторной активности или замедленного опорожнения желудка; снижает висцеральную гиперчувствительность желудочно-кишечного тракта; оказывает антиульцерогенное (гастропротекторное) и антисекреторное действие; обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектами.

Показаниями для назначения препарата Иберогаст® являются функциональные и моторные заболевания желудочно-кишечного тракта (синдромы раздраженного желудка и кишечника, включая спастический функциональный запор). Как дополнительное средство Иберогаст® применяется для лечения гастрита, гастродуоденита и язвенной болезни у детей.

Следует отметить, что Иберогаст® – один из наиболее изученных растительных лекарственных препаратов. Опыт использования его в клинической практике – более 50 лет, а высокая эффективность и безопасность доказаны в 12 клинических и 5 плацебо-контролируемых исследованиях, двух метаанализах. В исследованиях были проанализированы результаты лечения более 43 тыс. детей, принимавших Иберогаст®, что еще раз подтверждает высокую безопасность препарата (Saller R. et al., 2002; J. Gundermann K.-J. et al., 2004; Melzer et al., 2004; Heinle H. et al., 2006; Rosch W. et al., 2006) и свидетельствует в пользу его применения в детской практике.

Таким образом, учитывая доказанную роль препарата Иберогаст® в управлении активностью серотониновых рецепторов, его можно рекомендовать для лечения заболеваний пищеварительного тракта у детей.

ИБЕРОГАСТ

Багатоцільова терапія



Швидко та сильно

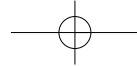


при захворюваннях шлунково-кишкового тракту



Bionorica®

ООО "БИОНОРИКА"
г. Киев, ул. Минина, 9
тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01
e-mail: office@bionorica.com.ua



Но-Соль®

ЧИСТИЙ НІС -
ЗДОРОВИЙ НІС!



Реєстраційні свідоцтва № UA/1877/01/01, UA/1877/02/01, UA/1877/02/01 видані МОЗ України 28.07.2009 року.
Лікарський засіб. Виробник ВАТ „Фармак”, Україна, тел. (044) 496-87-54. www.farmak.ua. Зберігати в місцях,
недоступних для дітей. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією або проконсультуйтеся з лікарем.

