

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

Краткая история серотонина

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) 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. В 1959 г. E. Bulbring, A. Sgeta впервые предположили, что 5-HT играет ключевую роль в перистальтике кишечника.

Синтез серотонина. Распределение серотонина в организме

Серотонин – 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.

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 расположены у основания крипт слизистой оболочки кишечника в соотношении с энтероцитами 1:100. Секреторные гранулы диаметром от 400 до 200 нм содержат 5-HT и другие пептиды, в том числе холецистокинин, нейротензин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), PYY. Энтерохромаффинные клетки активируются под воздействием различных внешних факторов (рис.).

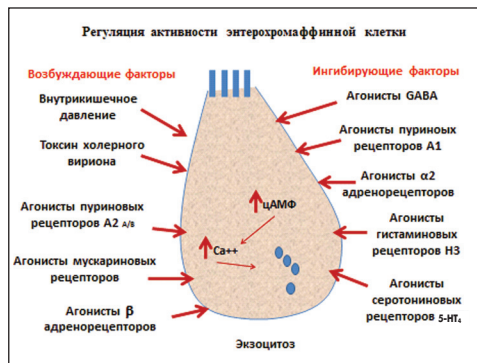


Рис. Регуляция активности энтерохромаффинной клетки

Взаимодействие серотонина и интестинальной нервной системы

5-HT 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 P, 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 нанограммов 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.

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.

Серотониновые рецепторы

Серотонин реализует свое действие через активацию 5-HT-рецепторов. В настоящее время выделено 7 типов и более 28 подтипов серотониновых рецепторов (табл.). В пищеварительном тракте идентифицировано наличие пяти типов серотониновых рецепторов – 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} и 5-HT₄-рецепторы (De Maeyer J.H., Lefebvre R.A., Schuurkes A.J., 2008).

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}-рецепторы – 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

Таблица. Серотониновые рецепторы пищеварительного тракта и их действие

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



А.Е. Абатуров

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, корень 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 – корня 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, гастроуденита 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 мета-анализах. 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.