

Медіатор і рецептор: тривоги та стан спокою

2-3 листопада у форматі онлайн-трансляції відбулася VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика».

Доповідь завідувача кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктора медичних наук, професора Михайла Михайловича Ороса була присвячена пошуку можливостей заспокійливого впливу на пацієнтів із тривогою, зберігаючи здатність навчатися, а також уникнення побічних ефектів, характерних для багатьох анксиолітиків.

На початку своєї промови професор М. Орос, посилаючись на дослідження професора Девіда Натта з колегами, опубліковане в журналі Lancet у 2010 році, зауважив, що на верхівці шкали шкідливості рекреаційних наркотиків знаходиться алкоголь, який випереджає навіть героїн, і є однаково шкідливим як для тих, хто його вживає, так і для оточення. Тому постають такі запитання: що стоїть за тим, що ми отримуємо задоволення? Чому ми спокійні чи імпульсивні?

Тут доцільно згадати таке поняття, як нейромедіатори. Серед них особливо увагу привертає серотонін (5-НТ). Його часто описують як гормон радості та щастя. Втім, його реальна біологічна функція набагато складніша: він модулює пізнання, нагороду, навчання, пам'ять та численні фізіологічні процеси, як-от блювання та звуження судин.

Основна роль серотоніну – це регуляція таких психоемоційних реакцій, як тривога, агресивність, неспокій, імпульсивність, сексуальна поведінка. Модуляція фізіологічних і біохімічних ефектів серотоніну є основою фармакологічних ефектів багатьох психотропних та нейротропних препаратів. Найвищий уміст серотоніну знайдено в ентерохромафінних клітинах дванадцятипалої кишки, тромбоцитах,

мастоцитах сполучної тканини, центральній нервовій системі. В головному мозку (ГМ) серотонін розподілено нерівномірно: найбільша його кількість міститься в гіпоталамічній ділянці та середньому мозку. Для підвищення рівня серотоніну в ГМ людини при різних психічних розладах використовуються синтетичні та природні антидепресанти.

Порушення обміну серотоніну, зокрема його низький рівень у певних ділянках ГМ, а також функції серотонінових рецепторів впливають на патогенез депресії та тривожних станів, неврозів, шизофренії, алкоголізму, наркоманії, інших психічних розладів.

Низький рівень серотоніну спричиняє у людини агресивну поведінку та озлобленість, характерні для депресії та неврозів симптоми. Зокрема, дефіцит серотоніну в ГМ і спинномозковій рідині виявлено в хворих із тяжкими станами депресії, що здійснювали суїциди. Потяг до алкоголю в піддослідних шурів залежить від функції серотонінових рецепторів, локалізованих у лімбічній системі. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) зменшують споживання експериментальними тваринами алкоголю.

Рівень серотоніну в ГМ людини може знизуватися під впливом таких факторів, як сильний стрес, тривале перебування в малоосвітленому середовищі, прийом певних ліків, алкоголю, нікотину, кофеїну тощо. Зокрема, всім відома сезонна афективна депресія.

Є вагомні докази того, що 5-НТ може зменшити імпульсивність і агресію, а використання СІЗЗС зменшує стрес, занепокоєння.

5-НТ чинить комплексний вплив на когнітивні здібності, оскільки може:

- спричинити когнітивне зміщення в мигдалині щодо стресових образів і думок;
- сприяти нейрогенезу гіпокампа, який необхідний для кодування пам'яті.

Існують 5-НТ-вивільнювачі швидкої дії, як-от МДМА (метилендіоксиметамфетамін), а також психоделічні засоби – псилоцибін та ЛСД.

У ГМ є основні 2 види рецепторів: 5-НТ1А і 5-НТ2А (з різною експресією). Рецептори 5-НТ1А мають більшу експресію в частині лімбічної системи – гіпокампа, 5-НТ2А – вищу щільність мають у кортикальних ділянках. Регіональний розподіл 5-НТ2А в різних зонах кори має такий вигляд: префронтальна, поясна, задня поясна кора. Це найпоширеніший рецептор у корі, він особливо виражений у шарі V пірамідальних клітин.

Локалізація рецептора визначає його вплив на нервову систему. Рецептор 5-НТ1А сильно виражений на серотонінергічних нейронах, де він є авторецептором і регулює активацію цих нейронів. Отже, в дорсальному та середньому ядрі шва спостерігається висока щільність цих рецепторів. Це надає гомеостатичний контроль над швидкістю активації нейронів 5-НТ, регулює відтік 5-НТ у передньому мозку. Але більшість рецепторів 5-НТ1А експресуються постсинаптично в багатьох ділянках ГМ, особливо в лімбічній системі – в гіпокампі та його частинах у корі ГМ, а не в поясній звивині.

5-НТ виконує багато функцій у ГМ, але одним із найнадійніших поведінкових ефектів є регуляція імпульсивності та агресивності. Якщо зменшити 5-НТ у ГМ шляхом виснаження мозку попередника триптофану, отримуємо посилення імпульсивності та агресивної поведінки. Якщо надати речовини, що підсилюють 5-НТ, наприклад МДМА, агресія та імпульсивність зменшаться. Ці сполуки отримали назву serenins, адже допомагають людині стати спокійнішою, гармонійнішою та менш дратівливою.

Посмертні дослідження та випробування на живих людях довели, що існує ще один показник такої імпульсивності – метаболіт серотоніну індолацетова кислота. Її низький рівень свідчить про знижений рівень рецепторів 5-НТ, що супроводжується високою імпульсивністю, агресивністю і дуже високим ризиком суїциду. Виснаження триптофану (навіть у здорових людей), яке можна зумовити дієтою, спричиняє тимчасове виснаження центрального 5-НТ і супроводжується посиленням імпульсивності та агресії.

Є вагомні підстави вважати, що антиагресивний та антиімпульсивний ефект серотоніну опосередкований постсинаптичним сигналом рецептора 5-НТ1А. Отже, якщо ці рецептори стимулюються агоністами чи якщо серотонін у синапсі посилюється для їхньої стимуляції, спостерігається зменшення агресивної та імпульсивної поведінки. Наприклад, частковий агоніст буспірон сприяє зменшенню гніву. Один із таких засобів – елтопразин, який підтвердив свою ефективність у людей із вадами навчання через виражену агресивність.

Як імпульсивність та агресія, тривога теж може мати негативну модуляцію. Можна знизити рівень тривоги, стимулюючи рецептори 5-НТ1А. Наприклад, за допомогою МДМА чи СІЗЗС можна підвищити рівень серотоніну, стимулюючи постсинаптичні рецептори 1А в чутливих до стресу лімбічних ділянках, і протягом декількох тижнів зменшити тривогу. Важливо зауважити, що рецептор 5-НТ1А – інгібувальний, він знижує надмірну активність лімбічної системи, отже, зменшує занепокоєння.

Є також т. зв. анксиогенний шлях, коли передача сигналів рецептора 5-НТ2А може чинити протилежний ефект. Особливо він може мати анксиогенний компонент на початковій стадії вживання таких наркотиків, як психоделіки. В цьому полягає особливість СІЗЗС: вони збуджують як заспокійливі 5-НТ1А, так і протривожні 5-НТ2А, тому пацієнтам у перші тижні після призначення антидепресантів може стати гірше.

Важливий момент – вплив на навчання та пізнання. 5-НТ1А, який подразнюється, наприклад, СІЗЗС у гіпокампі, активує утворення мозкового нейротрофічного фактора (BDNF),



М.М. Орос

а також підсилює нейрогенез, що може зумовити покращення навчання та когнітивних здібностей.

Отже, антагоністи 5-НТ2А, ЛСД і псилоцибін сприяють покращенню в навчанні, надають когнітивну гнучкість, тому, з одного боку, можна отримати гнучке творче мислення, а з іншого – агресію. І тут важливо знайти золоту середину між тривогою і гнучкістю в навчанні, відповідаючи на таке запитання: чого ж насправді ми хочемо досягти?

Згідно з висновками Девіда Натта, які він зробив у 2017 році, ключові моменти серотонічного впливу на організм:

- 5-НТ відіграє важливу роль у стресі та тривозі;
- СІЗЗС впливають на постсинаптичну стимуляцію всіх рецепторів 5-НТ;
- 5-НТ-рецептори можуть зменшити імпульсивність та агресію (особливо 5-НТ1А);
- 5-НТ здатен спричиняти когнітивне упередження в мигдалині, захищаючи від стресових образів і негативного мислення.

Крім серотонінових рецепторів, на тривогу також впливають рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Якщо серотонін надає хімічну радість, ГАМК – хімічний спокій. Можна активувати 5-НТ2А-рецептори, аби пацієнт гнучко вчився, але щоб він був спокійним, потрібно вплинути на ГАМК-рецептори.

Тривога – це виражений дисбаланс між ГАМК та глутаматом: багато глутамату – пацієнт у тривозі. В дослідженнях впливу стресу на мишах показано, що стимуляція ГАМК-рецепторів є надважливою для збереження спокою і зняття тривоги. Вплив на ГАМК-рецептори може бути прямим – через ГАМК – або за допомогою посередників, які інгібують глутамат, наприклад вітамін В₆, магній.

Комбінація 4 природних метаболітів мозку – ГАМК, γ-аміно-β-оксимасляної кислоти (ГАБОМК), магнію глутамату та піридоксину (вітаміну В₆) – складова препарату Гамалате В₆, що чинить стрес-лімітувальний вплив, надає спокій пацієнтам і можливість продовження навчання, адже рецептор 5-НТ2А нормально працює. У дослідженні продемонстровано, що анксиолітична дія Гамалате В₆ разом із бензодіазепіном на 30-й день чинить такий самий ефект, як і використання винятково самого Гамалате В₆.

При застосуванні Гамалате В₆ відсутній ризик звикання, але є протитривожний ефект. У разі використання цього засобу є можливість зняти тривогу, зберігаючи здатність навчатися, і уникнути побічних ефектів, характерних для інших засобів (бензодіазепін, барбітурати).

Комплексний вплив Гамалате В₆ обумовлений його складом:

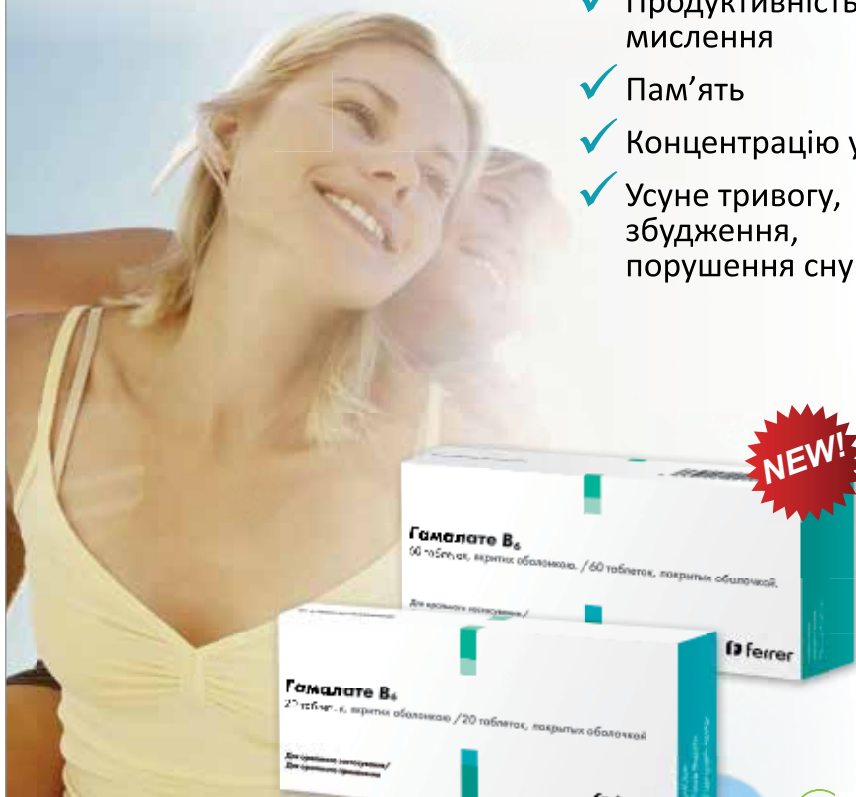
- ГАМК заповнює дефіцит ендогенної ГАМК, усуває тривогу та напругу, сприяє позитивній реакції на стресори, покращує концентрацію уваги, пам'ять, когнітивні функції, гальмує ноцицептивну стимуляцію.
- Магнію глутамат гідробромід блокує глутаматні рецептори, тому швидко усуває збудження, тривогу, має релаксуючу дію.
- Піридоксин бере участь у синтезі ГАМК із глутамінової кислоти, відновлює синтез дофаміну та серотоніну, покращує енергообмін нейронів.
- ГАБОМК – природний метаболіт мозку, який має протисудомну дію, покращує пам'ять, нормалізує сон, заповнює дефіцит ендогенної ГАМК за її недостатності, виконує функцію холінергічної стимуляції, легше проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Саме тому Гамалате В₆ у пацієнтів із тривогою, яким треба активно жити, є препаратом вибору.

Підготувала **Олена Костюк**

Гамалате В₆ Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усує тривогу, збудження, порушення сну



Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

ГАМК
В₆
МГГ
ГАБОМК

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропічні засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції доз. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, γ-аміномасляна кислота; гостра ниркова недостатність; піридоксин (піридоксин) гідрохлорид; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівця у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики

ferrer