

Влияние селективных M₃-холинолитиков на функциональное состояние слизистой оболочки кишечника

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов, А.И. Орос

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Уточнение биохимических процессов, сопровождающих большинство функциональных заболеваний органов пищеварения, в том числе кишечника, позволило по-новому оценить подходы к терапии данной нозологии. Установленная провоспалительная активность M₃-холиновых рецепторов указывает на возможность использования их селективных блокаторов в качестве эффективных спазмолитических и противовоспалительных средств. Применение гиосцина бутилбромида (препарата «Бускопан®») в суточной дозировке 60 мг в течение 6 недель позволило достоверно быстрее купировать болевой абдоминальный синдром у пациентов с СРК по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

Ключевые слова: M₃-холиновые рецепторы, функциональные заболевания кишечника.

На кишечный эпителий возложено выполнение огромного количества функций. Эпителиальные клетки должны быть защищены от переваривающего действия желудочного сока и секрета поджелудочной железы, механического повреждения содержимым кишечника, а также выполнять барьерную функцию и препятствовать проникновению в кровь вредоносных агентов. Кишечный эпителий обладает способностью элиминировать из организма некоторые вредные вещества, в частности соли тяжелых металлов, мочевины, выполняя дезинтоксикационную функцию. Таким образом, кишечный эпителий кроме основной функции – пищеварительно-всасывающей, осуществляет также экзо- и эндокринную секрецию, барьерно-защитную и выделительную функции. Закономерно, что слизистая оболочка кишечника испытывает огромное напряжение даже в условиях нормального функционирования органов системы пищеварения. При развитии же патологических процессов одним из весьма важных вопросов является необходимость поддержания нормального функционального состояния эпителиальной оболочки кишечника. В связи с этим рассматривалось влияние различных лекарственных препаратов, традиционно используемых в гастроэнтерологической практике, на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

Антихолинергические препараты в течение многих лет использовались для снижения желудочной секреции. Однако появление более мощных секретолитических препаратов: H₂-гистаминовых блокаторов и ингибиторов протонной помпы, в значительной степени повлияло на почти полное исключение холинолитических препаратов из гастроэнтерологического арсенала. Однако сравнительный анализ этих трех групп антисекреторных препаратов: H₂-гистаминовых блокаторов, ингибиторов протонной помпы и селективных холинолитических препаратов позволил установить, что только у последней группы имеющийся секретолитический эффект не сопровождался одновременным снижением муцинообразующей функции слизистой желудка [1]. Кроме того, длительное использование селективных M₃-холинолитиков у пациентов с хроническими obstructive pulmonary diseases (ХОБЛ) позволило выявить ряд положительных эффектов, оказываемых этой группой препаратов на слизистые оболочки дыхательных путей.

Так, наличие MAP-киназной активности у M₃-холиновых рецепторов обусловило необходимость изучения воздействия холинолитических препаратов на пролиферативную активность эпителия (рис. 1). Первоначально была выявлена повышенная экспрессия мускариновых M₁- и M₃-рецепторов на структурных клетках дыхательных путей больных ХОБЛ [3]. Активация M₃-рецепторов не только вела к констрикции бронхов, но и потенцировала пролиферацию гладких мышц бронхов. Эффект был опосредован Gq-белками M₃-мускариновых рецепторов (активируют фосфатидилинозитол-3-киназу – PI3K) и ингибирующим фосфорилированием гликогенсинтазы киназы-3 (GSK-3). Холинергическая стимуляция мускариновых рецепторов усиливала экспрессию генов провоспалительных факторов в гладких мышцах и клетках эпителия: IL-6, IL-8, циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, и урокиназы активатора плазминогена. Кроме того, в дальнейшем установлено протеинкиназа С-зависимое увеличение нуклеарного фактора NF-κB, оказывающего пролиферативный эффект. На фоне провоспалительного эффекта стимуляция мускариновых рецепторов привела к митогенному эффекту, сопровождающемуся снижением дифференцировки клеток. Закономерным следствием длительной блокады M₃-рецепторов было не только достижение спазмолитического эффекта, но и предупреждение ремоделирования бронхиальных путей, а также значимый противовоспалительный эффект (рис. 2).

Следующей моделью для изучения системных эффектов мускариновых рецепторов стал желудочно-кишечный тракт. Исследованию подверглись пациенты с синдромом раздра-

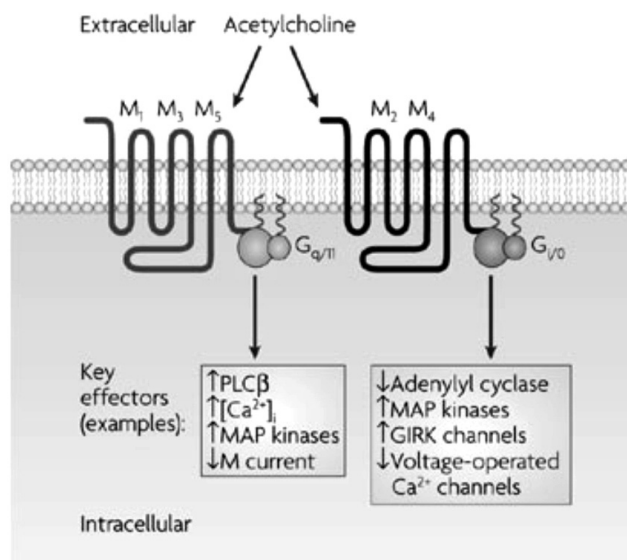


Рис. 1. Внутриклеточные эффекты M-ацетилхолиновых рецепторов.

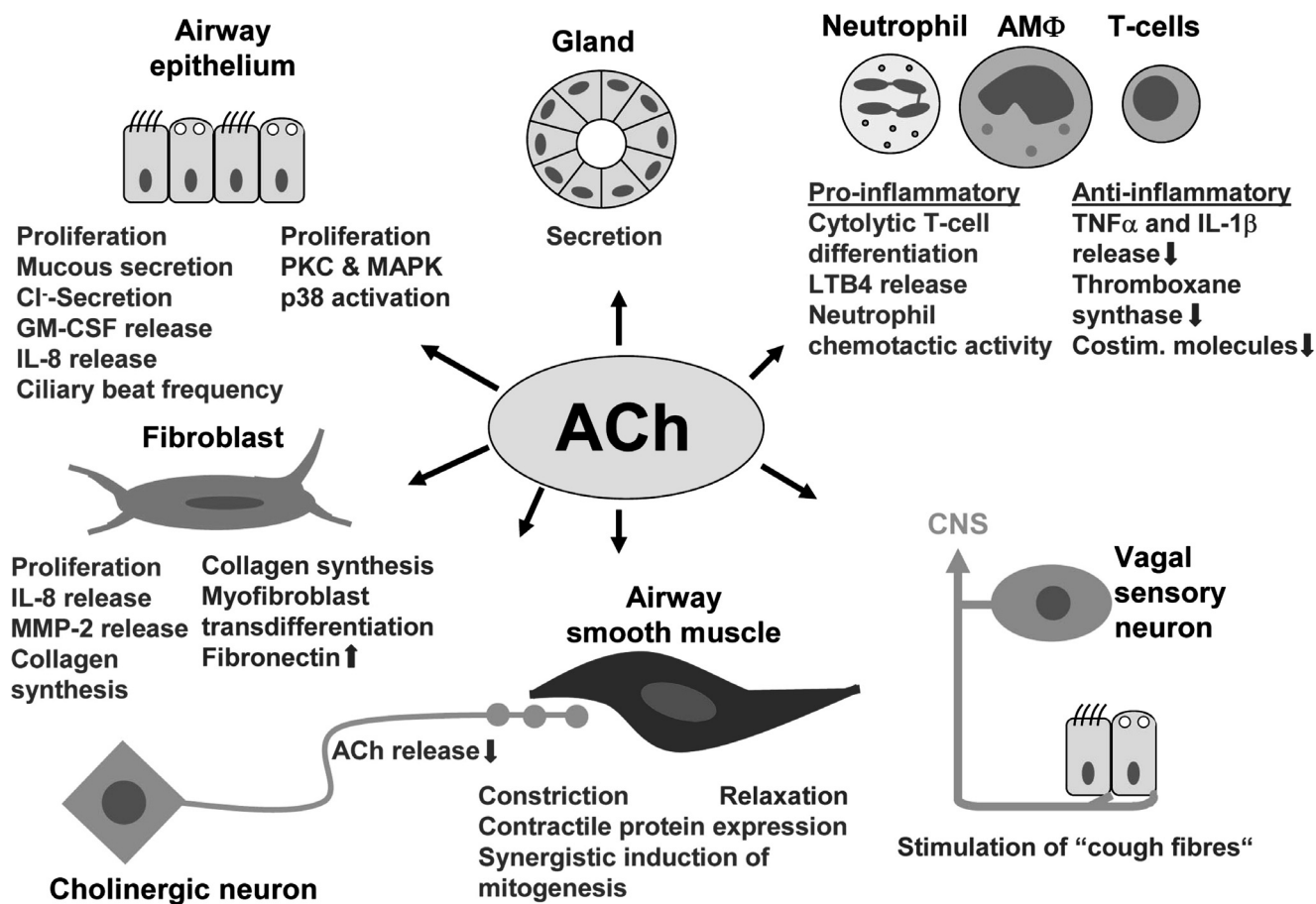


Рис. 2. Системные эффекты М-ацетилхолиновых рецепторов на бронхиальный эпителий.

женного кишечника (СРК). У пациентов с СРК было выявлено достоверное увеличение NF-κB-зависимой протеолитической активности биоптата слизистой оболочки толстой кишки по сравнению с пациентами группы контроля (рис. 3). При этом введение ингибитора NF-κB приводило к нормализации протеолитической активности. У мышей введение супернатантов биопсии кишечника от больных СРК вызывало явления гипералгезии (повышенное реагирование на боль) и аллодинии (снижение болевого порога), которые купировались применением ингибиторов сериновых протеаз и ингибитором

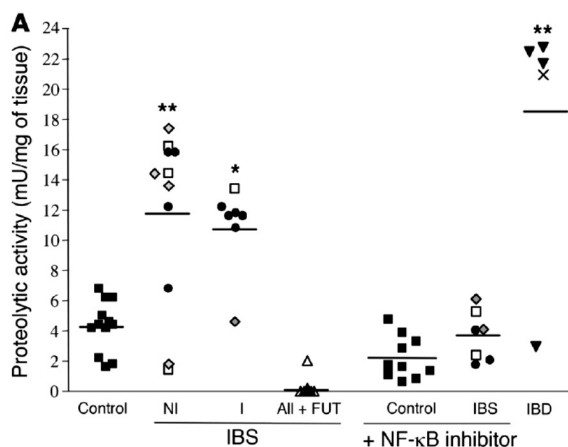


Рис. 3. NF-κB-зависимая протеолитическая активность биоптата слизистой оболочки толстой кишки у пациентов группы контроля (Control) и больных СРК (IBS).

NF-κB [5]. В случае, когда наблюдались пациенты с постинфекционной формой СРК, данные изменения расценивались как остаточные воспалительные изменения. В то же время у ряда пациентов отсутствовала связь с кишечной инфекцией в анамнезе. Для данной категории пациентов была установлена связь психотравмирующих факторов с провоспалительной активностью супернатантов, а также увеличением экспрессии М₃-холиновых рецепторов [6]. Использование селективных М₃-холинолитиков позволяло не только устранять болевой синдром за счет спазмолитического эффекта, но и добиваться уменьшения активности провоспалительных процессов, а также снижения гиперчувствительности кишечной стенки [7].

Анализ результатов собственных исследований основан на наблюдения за 82 пациентами с синдромом раздраженного кишечника (СРК), средний возраст которых составил (34,9±4,6) года – (32,1±4,1) года у мужчин и (36,6±3,3) года у женщин. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В основную группу вошли 48 пациентов, в комплексной терапии которых использовался гиосцина бутилбромид (препарат «Бускопан®») в суточной дозировке 60 мг, длительность терапии составила 6 недель. В контрольной группе 34 пациента вместо гиосцина бутилбромида получали плацебо.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург.

Использование гиосцина бутилбромида у данной категории пациентов позволило в течение 2 недель достичь купирования болевого абдоминального синдрома и метеоризма (рис. 4, 5). В группе контроля этот показатель был достоверно хуже.

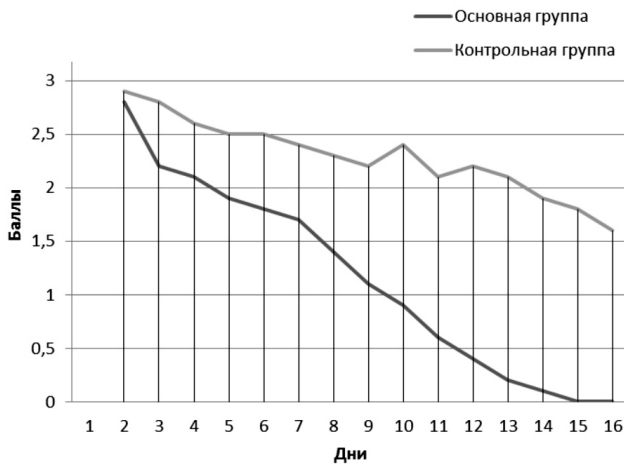


Рис. 4. Динамика болевого синдрома у пациентов в основной и контрольной группах.

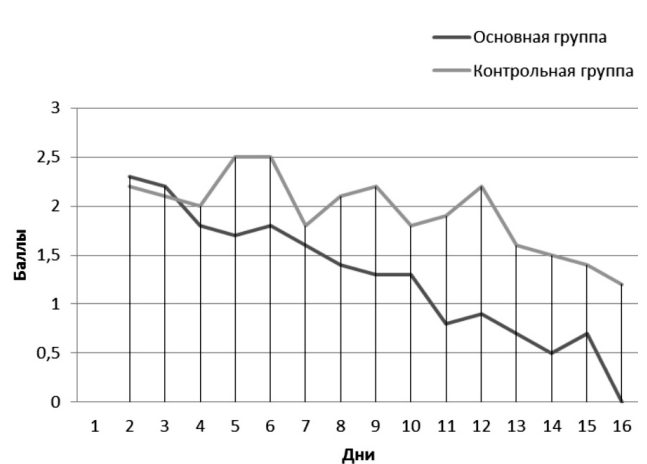


Рис. 5. Динамика метеоризма у пациентов в основной и контрольной группах.

Следует отметить, что состояние гиперсенситивности у пациентов с СРК сохраняется еще в течение 3–4 недель после купирования клинической симптоматики. Применение гиосцина бутилбромида в течение 6 недель позволило снизить частоту рецидивирования в течение года на 42,3% по сравнению с группой контроля.

Вывод

Гиосцина бутилбромид (препарат «Бускопан®») оказывает благоприятное физиологичное воздействие на секреторную и моторную функции ЖКТ, а также способен эффективно устранять их нарушения. Выявленные противовоспалительные и антимитогенные эффекты открывают новые горизонты для длительного использования данной группы препаратов с целью восстановления процессов репарации и дифференцировки эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника.

Effect of muscarinic M₃-selective anticholinergic agents on the functional state of intestinal mucosa

Grinevich V., Sas E., Kravchuk Iu., Efimov O., Oros A. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Abstract

Specification of the biochemical processes accompanying most of the functional diseases, including gut functional disorders, allowed us to estimate in a new way approaches to the therapy of this nosologic units. Detecting of pro-inflammatory activity of M₃-cholinergic receptors indicates that their selective blockers possibly can be used as effective antispasmodic and anti-inflammatory agents. Administration of hyoscine butylbromide (Buscopan®) in a daily dose of 60 mg within 6 weeks allowed significantly faster achieving of abdominal pain syndrome release in patients with IBS, in comparison with the placebo group.

Key words: functional disorders, gut, M₃-cholinergic receptors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stanley M., Chernish M.D., Bernard D. et al. The effect of a new anticholinergic drug, heteronium bromide, on basal gastric secretion // The American Journal of Digestive Diseases. – 1985. – Vol. 10, Issue 8. – P. 697–704.
2. Kummer W., Lips K.S., Pfeil U. The epithelial cholinergic system of the airways // Histochem. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 130, No. 2. – P. 219–234.
3. Kolahian S., Gosens R. Cholinergic Regulation of Airway Inflammation and Remodelling // Journal of Allergy. – 2012. – Vol. 1. – P. 69–78.
4. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. // British Journ. of Pharmacology. – 2008. – Vol. 154, No. 8, P. 1558–1571.
5. Cenac N., Andrews C.N. et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, No. 3. – P. 636–647.
6. Lee K.J., Kim Y.B., Kim J.H. et al. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 11. – P. 1689–1694.
7. Wotta D.R., Wattenberg E.V., Langason R.B. et al. M₁, M₃ and M₅ muscarinic receptors stimulate mitogen-activated protein kinase // Pharmacology. – 2008. – Vol. 56, No. 4. – P. 175–186.
8. Resende R.R., Adhikari A. Cholinergic receptor pathways involved in apoptosis, cell proliferation and neuronal differentiation // Cell Communication and Signaling. – 2009. – Vol. 7. – P. 8–20.