

Серотонин и кишечная недостаточность в периоперационном периоде. Систематический обзор

Д. Г. Еремич¹, И. С. Симутис^{1,2}, М. С. Данилов^{1,2}, Д. С. Салыгина¹, В. А. Ратников^{1,3}

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург

²Кафедра анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен проблеме послеоперационной кишечной недостаточности: рассматривается одна из вероятных патофизиологических основ данного состояния – серотониновая недостаточность. Подробно рассмотрены проблемы кишечной недостаточности с точки зрения функциональных и структурных нарушений кишечника, проанализирована связь данного состояния с синтезом и обменом серотонина. Особое внимание уделено накопленному клиническому опыту в терапии кишечной недостаточности посредством донации парентеральных препаратов серотонина, подробно рассмотрены плюсы и побочные эффекты такой терапии, а также возможные осложнения. В этой связи сделаны акценты на наиболее рациональных и эффективных подходах к коррекции серотониновой недостаточности в рамках лечения функциональной кишечной недостаточности периоперационного периода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: серотонин, кишечная недостаточность, микробиота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Serotonin and intestinal insufficiency in the perioperative period

D. G. Eremich¹, I. S. Simutis^{1,2}, M. S. Danilov^{1,2}, D. S. Salygina¹, V. A. Ratnikov^{1,3}

¹North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Summary

The review is devoted to the problem of postoperative intestinal insufficiency: one of the probable pathophysiological bases of this condition, serotonin deficiency, is considered. The problems of intestinal insufficiency from the point of view of functional and structural disorders of the intestine are considered in detail, the relationship of this condition with the synthesis and metabolism of serotonin is analyzed. Special attention is paid to the accumulated clinical experience in the treatment of intestinal insufficiency through the donation of parenteral serotonin preparations, the advantages and side effects of such therapy, as well as possible complications, are considered in detail. In this regard, emphasis is placed on the most rational and effective approaches to the correction of serotonin deficiency in the treatment of functional intestinal insufficiency of the perioperative period.

KEYWORDS: serotonin, intestinal failure, microbiota.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В организме энтерохромаффинные клетки (ЭК) вместе с интрамуральными нейронами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются первоисточником и основной точкой приложения серотонина [1]. Также, стоит подчеркнуть, что серотонин, выделяемый в кровоток, преимущественно ассимилируется тромбоцитами, где и сохраняется до момента их активации [2]. Исходя из этого понятно, почему в периоперационном периоде различные нарушения обмена серотонина могут играть ключевую роль в развитии типовых патологических проблем, ухудшающих послеоперационный период и прогноз. Нарушения моторных, дигестивных функций кишечника, нарушений висцеральной микроциркуляции, воспалительных процессов и тканевой дегенерации, в том числе в критически важных послеоперационных зонах, за частую являются единственным препятствием для реализации концепции ранней активизации. Отдельные попытки когортного донирования серотонина

продemonстрировали потенциальную возможность нивелирования вышеперечисленных эффектов, что подчеркивает актуальность данной работы [3–5].

Цель исследования

Обобщить данные о клинических эффектах дефицита и донации серотонина в периоперационном периоде с точки зрения выраженности дисфункции желудочно-кишечного тракта, системной воспалительной реакции, нарушений биоценоза.

Материалы и методы

Этот систематический обзор был проведен в соответствии с требованиями отчетности для систематических обзоров (PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Языковое ограничение не устанавливалось.

Критерии включения были предварительно определены с использованием стратегии PICOS (patient, population or problem [P]; intervention [I]; comparison [C]; outcomes [O] and study design [S]), оптимизированной для разработки всех этапов интервенционного систематического обзора и метаанализа.

Выработка критериев включения/исключения осуществлялась совместно всеми авторами до начала поиска соответствующих публикаций. Разногласия были разрешены консенсусом.

В систематический обзор включали исследования, в которых были адекватно представлены бинарные и непрерывные данные (наличие среднего значения/медианы; интерквартильного размаха, стандартного отклонения и/или 95 %-го доверительного интервала [95 % ДИ] для среднего значения). Данные извлекали только из опубликованных работ, связи с авторами не проводилось.

С целью увеличения информативности обзора для клиницистов, также были включены исследования, рассматривающие использование селективных активаторов/ингибиторов серотониновых рецепторов. Это допущение было сделано для тех исследований, в которых исследовались пациенты с нарушенными функциями перистальтики, моторики. Педиатрические популяции были исключены для минимизации неоднородности.

К критериям исключения были отнесены: низкодоказательный дизайн исследования (тезисы конференций, протоколы заседаний, клинические случаи и серии случаев, технические статьи, рекомендации); исследования на животных. Следует отметить, что количество включенных в исследования пациентов не являлось определяющим фактором отбора.

Поиск литературы производился в базах данных PubMed (за период 2000–2022 гг.), Google Scholar (за период 2000–2022 гг.) и eLIBRARY.RU (за период 1997–2022 гг.).

Поисковый запрос в базе данных PubMed: intestinal serotonin (OR), GI disorders serotonin (OR), gut serotonin (OR), intestinal microbiota (AND), intestinal disfunction.

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: intestinal serotonin (OR), GI disorders serotonin (OR), gut serotonin (OR), intestinal microbiota (AND), intestinal disfunction.

Поисковый запрос в базе данных eLIBRARY.RU: серотонин, кишечная недостаточность, микробиота.

Поиск литературы первоначально выявил 284065 источников. Из них 1149 публикаций получено из базы данных PubMed, 271000 результатов – с помощью базы данных Google Scholar и 284065 публикаций – из базы данных eLIBRARY.RU. Из найденных 284065 результатов были исключены дублированные публикации (n = 3584). После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 1592 публикации. После оценки полнотекстовых статей и применения критериев включения было отобрано 60 публикаций.

Результаты и их обсуждение

Гастроэнтерологические исследования периоперационного периода становятся крайне важными из-за высокой распространенности патологии пищеварительной системы, наблюдаемой среди населения, где более двух третей людей сталкиваются с разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Существенная часть этих пациентов, порядка 13–17%, требует периодической госпитализации.

Известно, что основная доля серотонина в организме, составляющая 95 %, синтезируется в ЖКТ. Здесь серотонин участвует в управлении функциями кишечной нервной системы, поддержании иммунитета и сохранении целостности эпителия. Нейроны, вырабатывающие серотонин, играют ключевую роль в управлении нормальной работой пищеварительной системы, значительно превосходя в этом энтерохромаффинные клетки.

Привлекает внимание к серотонину и концепция о роли его и чувствительных к нему рецепторов, в развитии дисфункции гладкой мускулатуры (ГМ), которая является основной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности, описанной на основании результатов многолетних многоцентровых экспериментальных и клинических исследований [6].

При этом, с одной стороны, серотонин играет особую роль в развитии послеоперационного обострения таких заболеваний, как болезнь Крона, неспецифического язвенного колита, синдрома раздраженной кишки, гастроэзофагальной рефлюксной болезни и других [7,8].

С другой стороны, благодаря достижениям современной хирургии, все большее количество пациентов имеющих тяжелую соматическую сопутствующую патологию, выраженную белково-энергетическую недостаточность и иные причины дефицита эндогенного серотонина подвергаются оперативным вмешательствам по поводу заболеваний ЖКТ. При этом, даже у соматически сохраненных пациентов в периоперационном периоде достаточно часто встречается стойкий парез ЖКТ, вплоть до 10–17 % случаев после полостных вмешательств [9]. Парез ЖКТ является одним из проявлений синдрома функциональной кишечной недостаточности.

Таким образом, у пациентов с прогнозируемым парезом кишечника, часто одновременно регистрируются и предикторы серотониновой недостаточности. Так, к примеру, P. Charuis и соавт. и U. Kronberg и соавт. независимо определили факторы риска послеоперационного пареза ЖКТ в колоректальной хирургии – мужской пол, периферические сосудистые заболевания, экстренный характер операции и выведение стомы из-за исходной тяжести и объема поражения кишечника онкологическим процессом.

Теперь давайте кратко рассмотрим различные аспекты влияния наиболее распространенных дефектов обмена эндогенного серотонина на выраженность периоперационной гастроинтестинальной недостаточности и возможности ее коррекции экзогенной серотониновой донацией.

Функциональная кишечная недостаточность в периоперационном периоде

Послеоперационная функциональная кишечная недостаточность (ФКН) определяется как состояние, характеризующееся нарушением как моторно-эвакуаторной функции кишки, так и дисфункцией тонкой кишки, проявляющейся нарушением всасывания и пищеварения. При этом достаточно быстро происходит переход гастроинтестинального поражения от эустресса в дистресс, что в свою очередь приводит к развитию и прогрессированию полиорганной недостаточности вплоть до летального исхода (исходя из известной концепции кишечник – мотор органной недостаточности). Данная концепция в современной литературе получила

название энтерального дистресс-синдрома и в настоящее время активно развивается в области абдоминальной хирургии, интенсивной терапии периоперационного периода [10].

Патогенез данного состояния является многофакторным: повреждение брюшины, богатой рецепторами, приводит к высвобождению большого количества катехоламинов, что в свою очередь приводит к десинхронии взаимодействия симпатической и парасимпатической иннервации спланхических органов и в первую очередь кишечника. Также значительное влияние на развитие синдрома ФКН имеют нарушения микроциркуляции, приводящие к гипоксическому повреждению кишечной стенки, нарушению функции гладкой мускулатуры кишки, повреждению слизистой кишечника, нарушения антиоксидантной защиты, грубые нарушения водно-электролитного баланса, приводящие к гибели 90 % нормального микробиома ЖКТ. При наличии этих факторов происходит транслокация патогенной микрофлоры из интестинального тракта в кровь, лимфу, брюшную полость, что в свою очередь влечет развитие инфекционных осложнений [11].

Огромное значение в патогенезе ФКН имеют и разнообразные нарушения обмена серотонина, так серотониновые рецепторы, представлены широко как в ЖКТ, так и в центральной нервной системе (ЦНС). Этапные, разноплановые клинические проявления ФКН во многом объяснимы вовлеченностью в патологический процесс тех или иных рецепторов.

Так, в первой стадии ФКН наблюдаются частичные обратимые нарушения моторики тонкой кишки, не происходит нарушения кровотока стенки кишки, накопления жидкости и газов в полости кишки. Переваривающая и всасывательная функции полностью сохранены.

В дальнейшем, при ухудшении состояния, отмечается увеличение секреции экссудата в просвет кишки, происходит нарушение всасывательной и пищеварительной функций, однако о полной потере этих функций говорить не стоит.

В третьей стадии развития ФКН происходит значимое повреждение ЖКТ. Полностью нарушаются всасывательная, пищеварительная, моторная, защитная функции кишки. Увеличивается транссудация в просвет кишки, что вкупе с нарушениями моторики и всасывания приводит к дополнительному накоплению жидкости в просвете кишечника и перерастяжению стенок кишки, усугубляя ишемию, приводящую к гибели энтероцитов. На фоне происходящих патологических процессов происходит гибель нормального микробиома кишки, а патологические микроорганизмы, на фоне выраженной деструкции кишечной стенки, мигрируют вовне, попадая в кровотоки, лимфу, свободную брюшную полость, приводя к развитию системной воспалительной реакции, сепсису с развитием полиорганной недостаточности [12].

Таким образом, частой патогенетической подоплекой при ФКН является серотониновая недостаточность, проявляющаяся различными клиническими симптомами, такими как: диспепсия, тошнота, рвота, парез ЖКТ, нарушения всасывающей функции, вплоть до развития системной воспалительной реакции [13,14].

Следуя этой концепции, в периоперационном периоде различными авторами использовались лекарственные препараты, которые помогали восстановить баланс взаимодействия между симпатической и парасимпатической

системами (в том числе и серотонин); однако достичь желаемого результата удавалось не всегда, что на фоне явных патофизиологических предпосылок требует проведения дальнейших клинических исследований [14,15].

Далее, каждому из вышеперечисленных серотонин обусловленных компонентов ФКН мы уделим особое внимание в этом обзоре.

Серотонин и перистальтика

Одним из ключевых составляющих синдрома ФКН является отсутствие перистальтики, газов и стула на протяжении 5 дней после лапаротомии или в течение 3 дней после лапароскопической операции.

Исследования показывают, что активация перистальтических рефлексов требует наличия серотонина в просвете кишечника. Серотонин выделяется в кровь после приема пищи, а также в ответ на изменения давления в просвете кишки, после чего поступает внутрипросветно из базолатерального депо ЭК. При избытке серотонина его излишки удаляются из области синапса при помощи специальной молекулы, известной как серотонинтранспортер (SERT).

Нормальная сократимость структур ЖКТ, по всей видимости, требует адекватного функционирования серотонинергических нейронов, в отличие от ситуации с энтерохромафинными клетками. Так, при определенных патологических или стрессовых ситуациях, высвобождение серотонина может способствовать развитию синдрома раздраженного кишечника (СРК) и других гипердинамических нарушений [4].

Имеются различия в воздействии серотонина на различные отделы ЖКТ: активацию сокращений в тонком кишечнике и угнетение фазических движений в желудке и толстом кишечнике.

Исследование Michael Camilleri M.D. показывает, что между концентрацией серотонина в организме и функционированием сигмовидной кишки существует тесная связь. Также было зарегистрировано, что повышенная мобильность сигмовидной кишки отмечается у людей, страдающих СРК, который в том числе может являться проявлением ФКН в периоперационном периоде. Важное открытие касается взаимодействия между активностью сигмовидной кишки, уровнями серотонина в крови и активностью тканевого и плазменного транспортера серотонина. Анализ полученных данных указывает на то, что концентрация серотонина может объяснить меньше 20 % изменений в перистальтике толстой кишки, которые происходят после еды.

Дополнительные сведения указывают на значимость серотониновых механизмов в функционировании толстого кишечника, как в случае заболеваний, так и в контексте фармакологических исследований. Авторы обозначают, что агонист 5-НТ4 увеличивает активность и ритмичность сокращений в толстом кишечнике. Также выделено, что антагонисты 5-НТ3 снижают эту активность.

Исследования Gershon M.D. показывают, что отсутствие ТРН2, фермента, встречающегося в серотонинергических нейронах кишечника, приводит к замедлению работы ЖКТ, включая переработку пищи и его сокращение, хотя и ускоряет процесс опорожнения желудка. Это указывает на то, что серотонин, в частности через взаимодействие с 5-НТ4 рецепторами, играет главную роль в регуляции расслабления

ЖКТ, включая механизмы, связанные с блуждающим нервом и процессом высвобождения пищи из желудка. Выделено, что удаление гена TRH2 влияет на движения в ЖКТ так же, как и одновременное удаление генов TRH1 и TRH2, что подчеркивает большую значимость нейронального серотонина для функций пищеварения, в сравнении с его ролью в энтерохромаффинных клетках.

Tomasz Guzel и Dagmara Mirowska-Guzel установили, что серотонин играет двойственную роль в ЖКТ, влияя как на его физиологические, так и на патофизиологические особенности функционирования. Они указывали, что серотонин может как стимулировать перистальтику кишечника, так и влиять на проницаемость стенок, при этом эффекты его действия могут варьироваться в разных частях ЖКТ из-за специфики рецепторов, на которые он влияет [16]. Авторами также выявлена ключевая роль серотонина не только в усилении воспалительных реакций, но и в регуляции прохождения кишечного содержимого. В частности, наблюдается, что снижение уровня серотонина коррелирует с улучшением состояния при запорах и облегчением симптомов. В связи с этим, терапевтические стратегии больше концентрируются на регуляции активности 5-HT3 и 5-HT4 рецепторов: блокирование 5-HT3 рецепторов может помочь замедлить процесс прохождения содержимого кишечника, в то время как стимуляция 5-HT4 рецепторов активизирует его моторику.

Ряд авторов показали, что постпрандиальные уровни серотонина в плазме увеличиваются при синдроме раздраженного кишечника (СРК), преобладающем в виде диареи, и уменьшаются при СРК, преобладающем в виде запоров

Серотонин и кровоснабжение в спланхнической зоне

Еще в 1985 году Herbert S. Ormsbee III сообщает, что действие серотонина на мезентериальное кровообращение может являться парадоксальным. Hashimoto and Kumakura показали на анестезированных собаках, что перфузия мезентериальных сосудов 1–100 пг серотонина вызывала вазоконстрикцию. Позднее Адар и Зальцман сообщили, что внутривенные инъекции 30 пг/кг анестезированным собакам вызывали аналогичное снижение мезентериального кровотока. Некоторые данные свидетельствуют о том, что главный эффект серотонина заключается в стимуляции моторной функции кишечника. Чоу и Дабни сообщили, что у анестезированных собак перфузия *in situ* с 2 пг/мин серотонина в область артериальных сосудов брыжейки, снизила податливость подвздошной кишки, незначительно изменив сосудистое сопротивление. Это говорит о том, что увеличение моторики при стимуляции серотонином, приводит к механическому сжатию сосудов, что трактуется как вазоконстрикция.

Последующие исследования влияния серотонина на мезентериальный кровоток показали, что повышение уровня серотонина в плазме вызывает трехфазную сердечно-сосудистую реакцию, которая опосредуется по крайней мере тремя различными серотониновыми рецепторами.

Наиболее распространенным из подтипов рецепторов является рецептор 5HT2, который связан G-белками с повышением активности фосфолипазы C и образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Некоторые исследования сообщали о рецепторах, отличных от 5-HT2A,

при некоторых типах гипертензии. Рецептор 5-HT2A, по-видимому, в первую очередь отвечает за вазоконстрикцию. В легочной артерии серотонин-индуцированная деполяризация мембранного потенциала опосредовалась через рецепторы 5-HT2A. В брыжеечных артериях вазоактивное действие серотонина также, по-видимому, в значительной степени осуществляется через рецепторы 5-HT2A.

Bae et al. продемонстрировали, что мембранный потенциал миоцитов брыжеечной артерии находится под регуляцией потенциал-зависимых K-каналов. Исследователи показывают, что данные каналы являются основным регулятором мембранного потенциала в гладкой мускулатуре брыжеечных сосудов крысы и что ингибирование этих каналов вызывает выраженную вазоконстрикцию брыжеечных артерий.

Серотонин играет важную роль в агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции, что в конечном итоге вызывает или усилить желудочно-кишечную ишемию и травмы, такие как ишемический колит.

С целью проверки этой гипотезы, M. B. Hansen et al. были проведены исследования на здоровых добровольцах, которые показали, что внутривенная инфузия препаратов серотонина не оказывает значительного влияния на гемодинамику у здоровых людей. Однако авторы отмечают, что эффект инфузии серотонина является дозозависимым: в низких дозах (<25 nmol kg* min) серотонин вызывает вазодилатацию мезентериальных сосудов, в более высоких – вазоконстрикцию

По результатам работы Белик Б. М. донация серотонина у пациентов с ФКН приводила к улучшению спланхнического кровотока [15].

Анализ полученных разнородных данных указывает на необходимость дополнительного изучения влияния серотонина на мезентериальный кровоток, особенно у больных с серотониновой недостаточностью, с целью уточнения терапевтической тактики.

Серотонин и микробиота

Ранее упоминалось, что в процессе развития синдрома ФКН происходит гибель 90 % нормальной микрофлоры кишечника и трансформация ее в патобиом [12].

Также негативное воздействие на нормальную микрофлору кишечника оказывает периоперационный стресс, экспозиция кислорода во время хирургического вмешательства, применение лекарственных препаратов и т. д. [9].

На фоне выраженных нарушений структуры кишечной стенки патологическая микрофлора включается в конкурирующие взаимоотношения с макроорганизмом за нутриенты, приводя к нарушению полостного пищеварения. Продукты жизнедеятельности патобиома, на фоне повышенной проницаемости кишечной стенки всасываются в кровеносное русло, лимфоток, вызывая системную воспалительную реакцию. Также нарушения микробиотических взаимоотношений прямо влияют на исходы хирургического лечения, являясь причиной таких осложнений как несостоятельность анастомоза или перитонит [17].

Восстановление нормального микробиотического состава кишки является важнейшим компонентом в терапии ФКН. В связи с чем в терапии данного синдрома применяются антибиотики широкого спектра действия, про- и пребиотики.

О потенциальной роли донации серотонина в нормализации микробиома кишки свидетельствует исследование Jessica Yano и с соавторами [18] которое подтверждает, что микробиом кишечника играет существенную роль в выработке серотонина: спорообразующие микроорганизмы производят метаболиты, которые способствуют синтезу серотонина в толстой кишке. Так же авторы отмечают, что изменение микробиоты может улучшить течение заболеваний, связанных с дефицитом серотонина. Исследования показывают, что некоторые бактерии, включая *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus*, могут производить серотонин, γ -аминомасляную кислоту, дофамин и нейротрофический фактор мозга [3,19]. Ключевую роль в синтезе серотонина играет фермент триптофан-гидролаза 1 (Trp1), обнаруженный в энтерохромаффинных клетках, ответственных за этот процесс. Однако под влиянием короткоцепочечных жирных кислот, являющихся продуктами метаболизма микрофлоры кишечника, таких как ацетат и бутират, наблюдается угнетение экспрессии Trp1, что приводит к снижению уровня серотонина [20].

Особое внимание, с позиции нарушения микробиома в рамках ФКН, уделяется изучению коммуникации между кишечником и мозгом, которая носит название «оси кишечник-мозг» [21,22]. Предполагается, что ключ к этой связи кроется в производстве различных нейромедиаторов, в том числе и серотонина, и их влиянии на передачу сигналов.

Как известно, одной из основных причин развития послеоперационного делирия является дефицит триптофана, и, следовательно его метаболитов: серотонина и мелатонина. На фоне данных нейромедиаторных нарушений развивается так называемый гиперактивный делирий.

Можно предположить, что нормализация микрофлоры в периоперационном периоде у пациентов с ФКН может приводить к снижению выраженности делирия [23–25].

Исследовательская работа, проведенная Noor Akram и соавторами [26], выявила, что употребление пробиотиков – живых микроорганизмов, способствующих улучшению здоровья, может иметь благотворное влияние на человека. Авторские данные предполагают, что пробиотики, являясь частью микрофлоры ЖКТ, играют основополагающую роль в повышении уровня серотонина, что, в свою очередь, может способствовать улучшению работы кишечника, его перистальтики, а также укреплению иммунной системы и положительному влиянию на когнитивные функции пациента в периоперационном периоде. Следует подчеркнуть, что взаимодействие между пробиотиками и серотонином в контексте саногенеза периоперационных нарушений функций ЖКТ является достаточно сложным и многогранным процессом. Важность дальнейших исследований лежит в необходимости углубленного понимания долгосрочных эффектов донации бактерий на общее состояние кишечника [23].

Исследования Aaron Brown, He Liu показали, что процесс выделения серотонина может быть стимулирован микроорганизмами различными способами, причем наличие энтерохромаффинных клеток может не играть существенной роли [27]. Возможности микробов в этом процессе довольно обширны – некоторые из них способны самостоятельно синтезировать серотонин. Так, было выявлено, что множество

бактериальных штаммов могут производить серотонин *in vitro*, используя аминокислоту триптофан как исходный материал. Кроме того, фермент триптофандекарбоксилаза, необходимый для преобразования триптофана в триптамин, обнаружен в составе микрофлоры ЖКТ. Примером служат бактерии *Clostridium sporogenes* и *Ruminococcus gnavus*, которые были идентифицированы как продуценты данного фермента, указывая на их способность к декарбоксиляции триптофана. Также было обнаружено, что триптофан, который не усваивается из пищи в толстом кишечнике, под воздействием декарбоксилаз, вырабатываемых прокарриотами, преобразуется в триптамин. Это подчеркивает важную роль МК в процессе выработки триптамина [16]. Исследования показали, что он влияет на активацию рецептора 5-НТ4, что в свою очередь способствует усилению секреции жидкости, зависящей от анионов в области толстой кишки. Этот процесс имеет особенное значение для регуляции перистальтики ЖКТ, обеспечивая его нормальное функционирование [3]. Отмечено также, что кишечные микроорганизмы посредством своих метаболитов, в первую очередь краткой цепи жирных кислот (ЦЖК), способствуют формированию серотонина в энтерохромаффинных клетках. Производство ЦЖК возможно благодаря ферментативному разложению неперевариваемых углеводов – клетчатки и крахмала, что осуществляется благодаря деятельности микроорганизмов.

Серотонин и воспаление в стенке кишки

Как было указано ранее, в процессе развития ФКН происходят воспалительные и деструктивные процессы в стенке кишки, что впоследствии может приводить к прогрессированию системной воспалительной реакции и энтеральному дистресс-синдрому.

В настоящее время имеются обширные данные об участии серотонина в регуляции воспалительного ответа.

Общепризнана роль кишечника как иммунного органа. ЖКТ должен постоянно бороться с огромным количеством потенциально патогенных организмов, при этом активно регулируя нормальный состав кишечного микробиома [28, 29].

Иммунная защита от патогенной микроинвазии работает благодаря эффективным нейроиммунным взаимодействиям между энтеральными нейронами и иммунными клетками. Работа данной защитной системы основана на взаимодействии нейромодуляторов и цитокинов, которые передают сигналы, часто двунаправленно, между энтеральными нейронами и иммунными клетками [31].

Одним из фундаментальных паракринных/нейрокринных мессенджеров, участвующих в этом перекрестном взаимодействии, является серотонин.

Периферический серотонин оказывает критическое воздействие на поддержание баланса интестинального серотонина в функционировании кишечника, включая его моторные функции, чувствительность, секрецию желез, защиту от инфекций и проницаемость эпителиального слоя [32].

Серотонин модулирует трафик иммунных клеток, хемотаксис, активацию и пролиферацию [33]. Серотонин влияет на иммунные клетки, в частности, путем стимуляции подтипов серотониновых рецепторов, которые они экспрессируют, включая 5-НТ2А, 2В, 2С, 5-НТ3, 5-НТ4 и 5-НТ7 [28]. Макрофаги и Т-клетки также сами вырабатывают серотонин.

Данные, полученные как на людях, так и на животных моделях, подтверждают провоспалительную роль серотонина на слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника. Количество энтерохромаффинных клеток, увеличивается в образцах кишечной биопсии, взятых у людей с болезнью Крона и язвенным колитом [8]. Кроме того, энтерохромаффинные клетки, выделенные у людей с болезнью Крона, секретируют значительно больше провоспалительного цитокина интерлейкина (IL)-1 β , а также демонстрируют большую секрецию серотонина, вызванную липополисахаридом, по сравнению с людьми без болезни Крона [34].

В настоящий момент точные механизмы, лежащие в основе провоспалительных эффектов серотонина слизистой оболочки, еще не полностью изучены. Очевидно, что после начала воспаления влияние серотонина набирает силу в положительной обратной связи. Воспаление приводит к снижению регуляции SERT и увеличению количества энтерохромаффинных клеток, что, предположительно, дополнительно увеличивает количество серотонина, доступного для передачи сигналов [35].

Серотонин может модулировать воспалительную сигнализацию через рецептор 5-HT₄ как про-, так и действовать противовоспалительным образом. В животных моделях колита активация рецептора 5-HT₄ на эпителии толстой кишки снижала развитие колита и ускоряла процесс репарации [36]. За пределами эпителиального слоя наличие колита способствовало энтеральному нейрогенезу в толстой кишке взрослого человека посредством серотонин-зависимой активации 5-HT₄, которая заставляет глиальные клетки трансдифференцироваться в нейроны [37]. Хотя эффект этого нейрогенеза, вызванного 5-HT₄, пока не известен, гиперплазия энтеральных нейрональных клеток неоднократно обнаруживается в воспаленных сегментах кишечника у пациентов с болезнью Крона.

Рецепторы 5-HT₄ способствуют нейропротекции, в частности, против окислительного стресса, который усиливается во время воспаления [37]. Другие рецепторы серотонина могут быть вовлечены в воспалительный каскад, например рецепторы 5-HT₇ дендритных клеток [28]. В настоящий момент, исследования, оценивающие эффекты серотонина на дендритные клетки, противоречивы; одна группа продемонстрировала провоспалительные эффекты активации рецептора 5-HT₇, в то время как другая группа продемонстрировала противовоспалительные эффекты.

Серотонин мальабсорбция, мальдигестия.

Как упоминалось ранее, уже на ранних этапах развития синдрома ФКН в послеоперационном периоде появляются нарушения всасывающей и переваривающей функции кишки, однако на начальных этапах данные явления обратимы. По мере развития повреждений кишечной стенки, нарушения микробиотических взаимоотношений, мальдигестия и мальабсорбция прогрессируют [12].

В случаях, когда функция тонкой кишки нарушена, приводя к синдромам, таким как мальабсорбция и мальдигестия, происходит сбой в работе механизмов, отвечающих за уровень и передачу сигналов серотонина, включая его производство, распределение и утилизацию через специфические рецепторы и системы обратного захвата. Эти преобразования

влияют на доступность серотонина к его рецепторам, что может привести к нарушению моторной функции кишечника, особенно при воспалительных заболеваниях, вследствие утраты реактивности серотониновых рецепторов.

А. Э. Лычкова подчеркивает роль серотонина в усилении работы клеток, регулирующих ритмы в тонкой кишке, известных как клетки Кахаля. Это усиление наблюдается благодаря воздействию серотонина не только на клетки Кахаля, но и на гладкие миоциты в двенадцатиперстной кишке, через механизм, связанный с различными серотониновыми рецепторами – 5-HT_{1,2,3,4}. Эта деятельность серотонина и его рецепторов поддерживает пейсмекерную активность клеток Кахаля, что, в свою очередь, способствует поддержанию медленноволновой электромиоактивности двенадцатиперстной кишки. Исследования указывают на то, что все четыре типа рецепторов могут работать вместе или по отдельности для достижения этого эффекта, что согласуется с другими научными работами, описывающими взаимодействие серотонин с клетками Кахаля. Таким образом, полученные данные предлагают дополнительные доказательства роли серотониновой системы в регуляции моторной активности тонкой кишки.

Так же в 1970-х гг. была опубликована работа, связывающая пролиферацию эпителия кишечника с серотонинергической регуляцией, которая показала, что блокада серотонина связана с ингибированием деления клеток аденокарциномы толстой кишки у крыс. Позднее Гросс и др показали, что влияние серотонина усиливает пролиферацию неопухолевых эпителиальных клеток. Поддержание эпителия слизистой оболочки кишечника достигается посредством баланса между производством клеток и их смертью. Мультипотентные кишечные стволовые клетки в основании эпителиальных крипт пролиферируют и дают начало всем типам эпителиальных клеток, включая абсорбционные энтероциты, клетки Панета, бокаловидные клетки и энтерохромаффинные клетки.

Апоптоз эпителиальных клеток и их вытеснение в просвет кишечника, процесс, известный как шеддинг, происходит на кончиках кишечных ворсинок. Изменения в регуляции этих процессов лежат в основе фенотипических изменений, наблюдаемых в ответе слизистой оболочки на травму, адаптацию после резекции кишечника и развития кишечной неоплазии [38]. Результаты, полученные Гроссом и другими впоследствии, показали, что потенцирование серотонина у мышей модулирует этот кишечный гомеостаз, приводя к усилению пролиферации клеток крипт, удлинению кишечных ворсинок и крипт и общему расширению площади поверхности слизистой оболочки в тонком кишечнике [39]. Интересно, что пролиферация эпителия связана с активностью нейронального серотонина или серотонина, синтезируемого TRH2. Напротив, истощение серотонина, вырабатываемого энтерохромаффинными клетками в экспериментах с мышами, нокаутированными по гену TRH1, не изменило пролиферацию слизистой оболочки.

Кроме того, абсорбционная функция кишечника усиливается у животных с потенцированной серотониновой сигнализацией, коррелируя с наблюдаемым увеличением площади поверхности слизистой оболочки [40–42]. Это изменение абсорбционной способности не отражает увеличение доли абсорбционных энтероцитов в ворсинках. Тот факт, что клеточный состав эпителия не изменяется

у этих животных, предполагает, что клеточное деление индуцируется в стволовых клетках в основании кишечной крипты или в соседних недифференцированных клетках [40].

С. и секреторная функция кишечника

Серотонин, способствуя выделению слизи эпителиальными бокаловидными клетками, часто ассоциируется с классическим примером секреторной болезни, известной как карциноидная диарея.

Серотонин также участвует в регуляции транспорта ионов в желудочно-кишечном тракте. Эти эффекты достигаются посредством воздействия на эпителиальные 5-HT₂ рецепторы и нейрональные 5-HT_{1R}, 5-HT₃ и 5-HT₄ рецепторы. Рецептор 5-HT₂, расположенный вблизи слизистой оболочки кишечника, участвует в серотонин-индуцированном транспорте электролитов в кишечнике.

Ингибирование базальной секреции алосетроном, антагонистом рецептора 5-HT₃, и стимуляция секреции хлорида и воды агонистами рецептора 5-HT₄ в тощей кишке человека подтверждают роль серотонина в кишечной секреции и абсорбции. Было показано, что лечение антагонистом рецептора 5-HT₃ уменьшило накопление жидкости, вызванное *Salmonella typhimurium*, в тощей и подвздошной кишке свиней.

Также известно, секреция панкреатических ферментов регулируется кишечным серотонином, и это механизм, с помощью которого кишечник может взаимодействовать с поджелудочной железой для компенсации потребностей в экзокринных ферментах в зависимости от содержимого кишечника.

В ДПК при действии пептических факторов (кислоты, желчь, ферменты) отмечается увеличение продукции серотонина, обеспечивающего острый секретогенный эффект и усиление моторики [44].

В развитии ФКН уже на второй стадии проявляются нарушения секреторной функции кишечника, которые при усугублении состояния приводят к повышенному секвестрированию транссудата в просвете тонкой кишки. В дальнейшем это приводит к перерастяжению петель кишечника, что еще более значимо усугубляет циркуляторные нарушения и повреждению стенки кишечника [12].

Исследование, проведенное Гаусом О.В. и Ливзаном М.А. [45], показало значительные различия в уровне серотонина среди разных групп, основанных на типе заболевания ($p < 0,001$, $N = 72,63$). Особенно высокие показатели были замечены в группе пациентов с СРК, осложненным диареей (СРК-Д), где уровень достиг 235,5. Наиболее заметное повышение уровня серотонина отмечается у пациентов с СРК, сопровождающимся диареей (СРК-Д), что подтверждает результаты предыдущих исследований. Известно, что серотонин способствует усилению пропульсивных сокращений ЖКТ за счет активации рецепторов 5HT₃, увеличивая их частоту и интенсивность. В контексте проведенного авторами исследования самый низкий уровень серотонина наблюдался у пациентов с СРК, осложненным запором (СРК-З), по сравнению с другими группами. Сообщается, что у индивидов, страдающих СРК-Д, наблюдается значительное увеличение уровней серотонина и 5-HT₃ рецепторов в биоптатах слизистой оболочки толстого кишечника по сравнению с теми, кто не имеет патологий.

Таким образом, согласно концепции серотониновой недостаточности в патогенезе развития ФКН, повреждение кишечной стенки ведет, в том числе, к снижению количества энтерохромаффинных клеток, вследствие чего снижается выработка серотонина и происходит нарушение процессов адекватной секреции в просвете кишки.

Серотониновая недостаточность в периоперационном периоде

Одним из основных механизмов в развитии периоперационной серотониновой недостаточности авторы считают конкурирующее взаимодействие лекарственных препаратов, применяемых в периоперационном периоде, с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры кишечника. Чаще всего в литературе упоминаются ингаляционные анестетики (закись азота), опиодные анальгетики, системные катехоламины. Также связываться с серотониновыми рецепторами могут препараты антимикробного спектра [46].

Существует огромное количество экзогенных антагонистов серотонина, приводящих к формированию серотониновой недостаточности. Описаны не известные ранее свойства ферропротеинов (гемоглобина и миоглобина) вызывать блокаду серотониновых рецепторов гладкой мускулатуры [21]. В лаборатории фармакологии на изолированных отрезках кишки морских свинок и кроликов было показано, что на фоне добавления возрастающих концентраций гемоглобина происходит снижение амплитуды сокращений гладкой мускулатуры, вызываемых серотонином в одной и той же концентрации. Эти опыты показали, что гемоглобин является эндогенным антагонистом серотонина.

Обоснованием применения серотонина адипината в послеоперационном периоде у хирургических пациентов авторы концепции синдрома клинической серотониновой недостаточности считают также развитие тканевой гипоксии, обусловленной (при сохранении нормальной функции миокарда и системы дыхания) тремя взаимосвязанными факторами: анемией, уменьшением объема и качества циркулирующей плазмы и нарушениями физиологической функции гладкой мускулатуры. Существуют данные, что введение серотонина адипината способствует снижению исходного уровня тканевой гипоксии: уровень внутритканевого кислорода возрастал в среднем более чем на 50%, а в единичных случаях даже достигал нормальных величин. Снижение тканевой гипоксии при введении серотонина адипината способствовало также усилению репаративных процессов в области операционных ран, препятствовало развитию несостоятельности анастомозов, моно и полиорганной недостаточности.

Наличие тромбоцитопении и дисфункции гладкой мускулатуры может свидетельствовать об абсолютной серотониновой недостаточности, поскольку именно тромбоциты являются субстратом транспортировки серотонина в кровеносном русле [5,13].

Авторы отмечают, что в настоящее время невозможно с помощью лабораторных тестов определить относительную серотониновую недостаточность, поэтому в настоящий момент используются фармакологические и клинические методы [5].

Также существуют предположения о том, что происходит возрастная и патологическая (например, при сахарном диабете) деградация серотониновых рецепторов гладкой мускулатуры. Согласно данному тезису, серотониновые рецепторы деградируют в результате длительного воздействия различных лигандов в течение жизни.

Авторы отмечают, что в условиях нормальной жизнедеятельности организма относительная серотониновая недостаточность компенсируется усиленной выработкой последнего энтерохромаффинными клетками и дополнительным переносом его тромбоцитами из кровеносного русла. В условиях функциональной кишечной недостаточности данные регуляторные механизмы неэффективны, в связи с чем требуется донация серотонина извне.

Влияние нутриентов на регуляцию обмена серотонина

Существуют работы, подтверждающие связь диеты, микробиома и регуляции обмена серотонина. Было показано, что у мышей, в диете которых было достаточное количество белковой пищи, как животного, так и растительного происхождения, значительно изменялся уровень сывороточного серотонина [47]. Однако лежащий в основе явления механизм не полностью изучен. Несколько исследований показали, что диета может существенно регулировать состав и функцию микробиоты кишечника у человека и животных [48].

Диета может быстро и динамично изменять геномный состав и метаболическую активность микробиоты кишечника [49–51]. Экстракты мясного белка из говядины, свинины, курицы и рыбы могут вызывать в различия в составе микробиоты кишечника у крыс и даже более значимые различия с немясными белками (казеин и соевый белок) [52–54].

Работа Хие показала, что соевый белок или мясные белки являются более эффективными для предотвращения воспалительных явлений в кишечнике за счет повышения регуляции серотониновых рецепторов по сравнению с казеином. Так же данные группы демонстрировали лучшие показатели состава микробиоты толстой кишки по сравнению с группой животных, получавших казеин [55].

Серотонин, ФКН и донация серотонина

В практике были зарегистрированы успешные случаи использования серотонина адипината, вводимого внутривенно, для лечения данного состояния [5, 12, 13].

С целью предотвращения таких состояний, как функциональная кишечная непроходимость и осложнения после перфорации толстой кишки, рекомендуется использование от 20 до 60 мг в день в начале послеоперационного периода. Авторы сделали вывод, что применение серотонина адипината для упреждающей терапии кишечной дисфункции позволяет к 3-м суткам полностью восстановить моторику кишки [14, 15].

Также в работе Белик отмечалось достоверно значимое улучшение мезентерального кровотока, прогрессивная положительная динамика в снижении провоспалительных маркеров [15].

В работе Стаканова донация препарата серотонина

адипината приводила к полному купированию явлений кишечной дисфункции на 4-е сутки, в группе контроля ФКН в этот срок сохранялась в 24% случаев [14].

Работа Магомедова так же демонстрирует, что донация серотонина адипината в комплексной терапии пациентов с распространенным перитонитом способствовала быстрому восстановлению моторики кишечника и разрешению ФКН, снижению интраабдоминальной гипертензии и нарушений спланхического кровотока, а также выраженному снижению проявлений СБР и эндотоксикоза [13].

В работах, связанных с донацией серотонина адипината в послеоперационном периоде, отмечается статистически достоверное усиление перистальтики и отхождение газов по сравнению с группой контроля [14, 15].

Однако достаточно редко в работах по донации серотонина встречаются упоминания о развитии серотонинергического синдрома или других осложнений, связанных с введением данного препарата.

Чаще всего токсическое действие серотонина обусловлено влиянием терапевтических доз 2 и более серотонинергических препаратов. К этой группе препаратов относятся многие антидепрессанты, антипсихотики, опиодные анальгетики (фентанил, трамадол, меперидин) [46].

Некоторые опиоды ингибируют обратный захват серотонина, ингибируя SERT, увеличивая тем самым концентрацию серотонина в плазме и синаптической щели. К таким препаратам относят трамадол, меперидин. Трамадол также влияет на прямое высвобождение серотонина. Фентанил связывается с рецепторами 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}, в то время как метадон, меперидин связываются с рецепторами 5-HT_{2A}, но не 5-HT_{1A} [46].

Серотонинергический синдром (СС) возникает из-за влияния, которое может быть, как стимулирующим, так и подавляющим, на разнообразные сочетания подтипов серотонинных рецепторов, с особым вниманием на пресинаптические рецепторы 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} [153, 154]. Жизнеугрожающие признаки заболевания ЖКТ, включая экстремальный мышечный гипертонус и высокую температуру тела, связаны с активацией 5-HT_{2A} рецепторов в условиях повышенного уровня серотонина. В то же время, рецепторы типа 5-HT_{1A}, обладающие высокой чувствительностью к серотонину, могут способствовать проявлению менее опасных симптомов, таких как чувство тревоги и возбуждение. Это объясняет, почему тяжелые случаи серотонинергического синдрома часто возникают только при использовании специфических комбинаций медикаментов [56].

В частности, это касается препаратов, которые либо повышают уровень серотонина в синапсах, как ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), либо влияют на механизмы его обратного захвата, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), изменяя тем самым активность серотониновых рецепторов. Это связано с тем, что при низких концентрациях серотонина, системы организма уже полностью заняты, что способствует появлению СС только при определенных условиях. Люди, использующие лекарства, повышающие уровень серотонина, сталкиваются с увеличенной угрозой возникновения синдрома, связанного с избытком этого вещества. Он характеризуется

тревожностью, физиологическими нарушениями и повышенной жесткостью мышц. Применение нескольких таких лекарств одновременно, особенно в больничных условиях, значительно усиливает этот риск. Дополнительно к этому, эти препараты уменьшают обратный захват серотонина, влияя на постсинаптическую мембрану.

В работе Н. П. Кротенко, М. С. Гриненко показано, что донация препаратов серотонина адипината с целью коррекции ФКН приводила к развитию таких нежелательных эффектов как диарея, серотониновый синдром, купированный уменьшением скорости введения препарата [57].

Наблюдения выявили меньшее (на 33,7%) количество осложнений при сравнении между серотонином адипинатом и комбинацией метоклопрамида и эритромицина – 17,9% и 27% соответственно, $p=0,11$.

Серотониновый синдром, отмеченный в двух случаях, проявлялся только тахикардией и гиперемией кожного покрова, которые купировались уменьшением скорости введения препарата [57].

Подобные результаты продемонстрировали исследования Т. Milne и J. Gong, где использовались таблетированные формы селективных агонистов 5-НТ4-рецепторов, число осложнений также было минимальным, основным проявлением являлась диарея, без выраженного влияния на сердечно-сосудистую систему [58, 59]. Авторы делают предположение, что риск применения серотонинэргических препаратов, несколько преувеличен, и при корректном подборе дозировки данных явлений можно избежать [57].

В аннотации к препарату серотонина адипината в качестве противопоказаний указывается наличие артериальной гипертензии, заболеваний почек, таких как гломерулонефрит (острый и хронический), наличие олиго- и анурии, что часто может встречаться при развитии полиорганной недостаточности, состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, беременность.

Выше было подчеркнуто, что определенные типы рецепторов серотонина, а именно 5-НТ1, 5-НТ3 и 5-НТ4, существенно влияют на функционирование двигательных и секреторных функций ЖКТ.

В исследовании Плотниковой Е. Ю., Краснова О. А. собрана информация о медикаментах, которые взаимодействуют с серотониновыми рецепторами в ЖКТ. В частности, стимуляция рецепторов 5-НТ4 в кишечнике связана с ускорением его работы, что ведет к более частым дефекациям и уменьшению времени прохождения пищи через кишечник [60].

С другой стороны, препятствование действию рецепторов 5НТ3, используя антиэметики типа ондасеротонинетрона, может вызывать запоры, как отмечено в источнике [60].

В настоящий момент в литературе недостаточно освещен вопрос проблемы донации препарата серотонина адипината данным группам пациентов, в связи с чем требуется проведение большего количества наблюдений по данному вопросу.

Вместе с тем отдельные сообщения демонстрируют его многогранный потенциал и эффективность [14, 15].

Добавление серотонина адипината или препаратов, избирательно влияющих на серотониновые рецепторы к традиционной терапии может улучшить течение

заболеваний ЖКТ. Необходимы дальнейшие исследования с однородной методикой применения данных групп препаратов у пациентов с функциональной кишечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде, и более однородными группами пациентов. Такие исследования позволили бы получить необходимую информацию о месте препаратов серотонина и специфических агонистов/антагонистов серотониновых рецепторов в интенсивной терапии функциональной кишечной недостаточности в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Полученные в результате систематического обзора данные свидетельствуют о том, что:
2. Развитие синдрома ФКН является достаточно частым осложнением в в периоперационном периоде, требует значительных материальных и временных затрат. Неблагоприятное течение ФКН может приводить к развитию септического процесса и впоследствии к летальным исходам.
3. Кишечная недостаточность часто ассоциирована с недостатком серотонина или проблемами с чувствительностью рецепторов
4. На начальных этапах развития ФКН часто проявляется нарушением моторной, всасывательной и пищеварительной функций кишки с их неполной утратой, что может служить благоприятным прогнозом при своевременно начатом лечении и коррекции данных расстройств.
5. Донация препаратов серотонина по данным литературы приводит к достоверному улучшению моторной функции кишечника, однако такие эффекты как влияние на микробиом кишки, ее всасывательную и пищеварительную функцию, изучены неполностью, что требует продолжения проведения работ по данным вопросам.

Список литературы / References

1. Moon J.H., Oh C.M., Kim H. Serotonin in the regulation of systemic energy metabolism. *J Diabetes Investig.* 2022 Oct;13(10):1639–1645. doi: 10.1111/jdi.13879. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35762288; PMCID: PMC9533030
2. Kanova, M.; Kohout, P. Serotonin – Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4837. <https://doi.org/10.3390/ijms22094837>
3. Kwon, Y.H.; Wang, H.; Denou, E.; Ghia, J.E.; Rossi, L.; Faintes, M.E.; Bernier, S.P.; Shajib, M.S.; Banskota, S.; Collins, S.M.; et al. Modulation of gut microbiota composition n by serotonin signalling influences intestinal immune response and susceptibility to colitis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, 7, 709–728.
4. Shajib, M.S.; Khan, I. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol.* 2015, 2113, 561–574.
5. Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В. [и др.] / Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // Фундаментальные исследования. 2014;7(3):621–629. Shur V. Yu., Samotrueva M.A., Mazhitova M.V. [et al.] / Serotonin: biological properties and prospects for clinical use // Fundamental research. 2014; 7 (3): 621–629. (In Russ.).
6. Власов А.П., Болотских В.А., Рубцов О.Ю. Прогностические критерии эндотоксикоза по энтеральной недостаточности. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3.
7. Vlasov A. P., Bolotskikh V. A., Rubtsov O. Yu. Prognostic criteria for endotoxemia based on enteral insufficiency. *Modern problems of science and education.* 2016; 3. (In Russ.).
8. Nienke Koopman, et al. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(17), 9487
9. Wan, M.; Ding, L.; Wang, D.; Han, J.; Gao, P. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:186.
10. Хомьяков Е.А., Рыбачков Е.Г. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта. *Хирургия.* 2017; 3. DOI: 10.17116/hirurgia2017376–85. (In Russ.). Khomyakov E.A., Rybakov E.G. Postoperative gastrointestinal paresis. *Surgery.* 2017; 3. DOI: 10.17116/hirurgia2017376–85.
11. Власов А.П., Трофимов В.А., Григорьева Т.И., Шибитов В.А., Власов П.А. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;1(1):4853. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Grigorieva T.I., Shibitov V.A., Vlasov P.A. Enteral distress syndrome in surgery: concept, pathogenesis, diagnostics. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2016;1(1):4853. (In Russ.).
12. Корымазов Е.А., Иванов С.А., Кенарская М.В. Алгоритм диагностики и лечения синдрома энтеральной недостаточности при перитоните. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2021;180(2):28–36. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-28-36. Korymasov E.A., Ivanov S.A., Kenarskaya M.V. Algorithm for diagnostics and treatment of enteral insufficiency syndrome in peritonitis. *Bulletin of surgery named after I.I. Grekov.* 2021; 180 (2): 28–36. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-28-36
13. Мачулина И.А., Шестопалов А.Е., Евдокимов Е.А. / Терапия тяжелой кишечной недостаточности: основные этапы и роль нутриентов // Медицинский алфавит. – 2020. – № 7. Machulina I.A., Shestopalov A.E., Evdokimov E.A. / Therapy of severe intestinal failure: the main stages and the role of nutrients // Medical alphabet. – 2020. – No. 7. (In Russ.).

13. Магомедов М.А., Гришина Л.А., Масолитин С.В., Колерова И.В. Патогенетическое обоснование и опыт применения серотонина адипината в комплексной терапии функциональной кишечной непроходимости в хирургической практике. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 70-77. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00180
Magomedov M.A., Grishina L.A., Masolitin S.V., Kolerova I.V. Pathogenetic rationale and experience of using serotonin adipate in the complex therapy of functional intestinal obstruction in surgical practice. Clinical analysis in general medicine. [In Russ.]. 2022; 6: 70-77. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00180
14. Стоканов А.В., Мусаева Т.С. Эффективность серотонина адипината в предупреждении кишечной дисфункции у пациентов после колоректальных операций. Анестезиология и реаниматология. 2015; 60(6): 29-32.
Stokanov A. V., Musaeva T. S. Efficiency of serotonin adipate in preventing intestinal dysfunction in patients after colorectal surgery. Anesthesiology and reanimatology. 2015; 60(6): 29-32. [In Russ.].
15. Белик Б.М. Оценка клинической эффективности препарата серотонина адипинат в лечении и профилактике синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 9(7):7682.
Belik B. M. Evaluation of clinical efficacy of serotonin adipate in treatment and prevention of enterofunctional syndrome in generalized peritonitis. Surgery. Journal im. N. I. Pirogov. 2016; 9(7):7682. [In Russ.].
16. Guzel T., Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. Molecules. 2022 Mar 3;27(5):1680. doi: 10.3390/molecules27051680. PMID: 35268781; PMCID: PMC8919770.
17. Захаренко А.А., Семизадов В.В., Тен О.А., Джамилов Ш.П., Беляев М.А., Рыбальченко В.А., Курченко Р.В., Вапенко С.Ф. Периперационные изменения микробиоценоза в хирургическом лечении больных колоректальным раком (обзор литературы) // Вестн. хир., 2019. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/periperatsionnye-izmeneniya-mikrobiotsenoza-v-hirurgicheskom-lechenii-bolnykh-kolorektalnym-rakom-obzor-literatury> [дата обращения: 20.10.2024]
18. Jessica M. Yano, Kristie Yu, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015. Apr 9;161(2):264-276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
19. O'Mahony, S.M., Clarke, G., Borre, Y.E., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behav. Brain Res. 277, 32-48.
20. Демидова, Т.Ю. Кишечная микробиота как эндокринный орган / Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, О.Ш. Ойноктинова // Ожирение и метаболизм. 2020; 17(3):299-306. DOI 10.14341/omel12457.
21. Mittal R.; Debs, L.H.; Patel, A.P.; Nguyen, D.; Patel, K.; O'Connor, G.; Grafti, M.; Mittal, J.; Yan, D.; Eshraghi, A.A.; et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. J. Cell. Physiol. 2017, 232, 2359-2372.
22. Stosi C., Sadalla S., Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. Curr Drug Metab. 2019;20(8):646-655. doi: 10.2174/138920220666190725115503. PMID: 31345143.
23. Hui Yu, Xianjie Wan, Mingyi Yang, Jiale Xie, Ke Xu, Jiachen Wang, Guoqiang Wang, Peng Xu, A large-scale causal analysis of gut microbiota and delirium: A Mendelian randomization study. Journal of Affective Disorders. Volume 329, 2023, Pages 64-71, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.078>.
24. Zhang, Y., Baldyga, K., Dong, Y., et al. The association between gut microbiota and postoperative delirium in patients. Trans Psychiatry 13, 156 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02450-1>
25. Garcia FB, Garcia de Alencar JC, Fernandez SSM, Avelino-Silva VI, Sabino EC, Martins RCR, Franco LAM, Lima Ribeiro SM, Possolo de Souza H, Avelino-Silva TJ. Association Between Gut Microbiota and Delirium in Acutely Ill Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2023 Aug 2;78(8):1320-1327. doi: 10.1093/geronl/glad074. PMID: 36869725; PMCID: PMC10395556.
26. Akram N, Faisal Z, Irfan R, Shah YA, Batool SA, Zahid T, Zulfiqar A, Fatima A, Jahan Q, Tariq H, Saeed F, Ahmed A, Asghar A, Ateeq H, Alzaal M, Khan MR. Exploring the serotonin-probiotics-gut health axis: A review of current evidence and potential mechanisms. Food Sci Nutr. 2023 Dec 7;12(2):694-706. doi: 10.1002/fsn3.3826. PMID: 38370053; PMCID: PMC10867509.
27. Aaron Brown, He Liu. Interaction Between Intestinal Serotonin and The Gut Microbiome. Int J Anat Appl Physiol. 2021;07(04):192-196. doi: <http://dx.doi.org/10.19070/2572-7451-2100036>
28. Shojib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. Acta Physiol (Oxf). 2015 Mar;213(3):561-74. doi: 10.1111/apha.12430. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25439045.
29. Goyal MS, Venkatesh S, Milbrandt J, Gordon JL, Raichle ME. Feeding the brain and nurturing the mind: linking nutrition and the gut microbiota to brain development. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112(46):14105-14112. doi: 10.1073/pnas.1511465112.
30. Sanchez de Medina F, Romero-Cabro I, Mascaraque C, Martinez-Augustin O. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(12):2394-2404. doi: 10.1097/MIB.0000000000000204.
31. Verheijden S, De Schepper S, Boeckstaens GE. Neuron-macrophage crosstalk in the intestine: a "microglia" perspective. Front Cell Neurosci. 2015;9:403. doi: 10.3389/fncel.2015.00403.
32. Jones LA.; Sun, E.W.; Martin, A.M.; Keating, D.J. The ever-changing roles of serotonin. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2020, 125, 105776.
33. Arreola R, Becerra-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, et al. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. J Immunol Res. 2015;2015:354957. doi: 10.1155/2015/354957.
34. Meijerink, Jocijlin. (2021). The Intestinal Fatty Acid-Enterendocrine Interplay, Emerging Roles for Olfactory Signaling and Serotonin Conjugates. Molecules. 26, 1416. 10.3390/molecules26051416.
35. Terry N, Morgolis KG. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. Handb Exp Pharmacol. 2017;239:319-342. doi: 10.1007/164_2016_103. PMID: 28035530; PMCID: PMC5526216.
36. Spohn, S., Mawe, G. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling – the gut and beyond. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 14, 412-420 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.51>
37. Belkind-Gerson J, Hafta R, Nagy N, Thomas AR, Graham H, Cheng L, Solorzano J, Nguyen D, Kamionek M, Dietrich J, Cherayil BJ, Goldstein AM. Colitis induces enteric neurogenesis through a 5-HT4-dependent mechanism. Inflamm Bowel Dis. 2015 Apr;21(4):870-8. doi: 10.1097/MIB.0000000000000326. PMID: 25742399; PMCID: PMC6688165.
38. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014;38:14S-22S.
39. Zhang L, Greig CJ, Cowles RA. Orally dosed citalopram stimulates small intestinal mucosal growth. J Surg Res 2019;236:326-331.
40. Tackett JJ, Gandotra N, Bamdad MC, Muise ED, Cowles RA. Enhanced serotonin signaling stimulates ordered intestinal mucosal growth. J Surg Res 2016; 208:198-203.
41. Park CJ, Armenia SJ, Shaughnessy MP, Greig CJ, Cowles RA. Potentiation of serotonin signaling leads to increased carbohydrate and lipid absorption in the murine small intestine. J Pediatr Surg 2019;54:1245-1249.
42. Greig CJ, Zhang L, Cowles RA. Potentiated serotonin signaling in serotonin re-uptake transporter knockout mice increases enterocyte mass and small intestinal absorptive function. Physiol Rep 2019;7: e14278.
43. Imtamin, Aqeela & van der Vorst, Emiel. (2023). Exploring the Role of Serotonin as an Immune Modulatory Component in Cardiovascular Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 24, 1549. 10.3390/ijms24021549.
44. Кадыров Абдурафуг Нейматович Физиологическая роль серотонина // Re-health journal. 2021. № 2 (10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskaya-rol-serotonina> [дата обращения: 20.10.2024].
45. Гаус О.В., Ливзан М.А. При синдроме раздраженной кишки уровень зонгулина ассоциирован с уровнями кортизола, дофамина и серотонина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 37-48. DOI: 10.3136/1682-8658-ecg-212-4-37-48
46. Brian A. Baldo and Michael A. Rose. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. British Journal of Anaesthesia, 124 (1): 44e62 (2020) doi: 10.1016/j.bja.2019.08.010
47. Xie, Y.; Zhou, G.; Wang, C.; Xu, X.; Li, C., Specific microbiota dynamically 402 regulate the bidirectional gut-brain axis communications in mice fed meat protein 403 diets. J Agr Food Chem 2019, 67, 1003-1017.
48. Kovatcheva-Datchary, P., Nilsson, A., Akrami, R., Lee, Y., De Vadder, F., Arora, T., Hollen, A., Martens, E., Björck, I., Bäckhed, F., Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of 420 prevotella. Cell metabolism 2015, 22, 971-982.
49. Mu, C.; Yang, Y.; Luo, Z.; Zhu, W., Temporal microbiota changes of high-protein diet intake in a rat model. Anaerobe 2017, 47, 218-225.
50. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varna, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., Turnbaugh, P. J., Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature 2014, 505, 559-563.
51. Kaczmarek J. L., Thompson, S.V., Holscher H.D., Complex interactions of 428 circadian rhythms, eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential impact on health. Nutrition reviews 2017, 75, 673-682.
52. Zhu, Y., Shi, X., Lin, X., Ye, K., Xu, X., Li, C., Zhou, G., Beef, chicken, and soy proteins in diets induce different gut microbiota and metabolites in rats. Front microbiol 2017, 8, 1395.
53. Zhu, Y., Lin, X., Zhao, F., Shi, X., Li, H., Li, Y., Zhu, W., Xu, X., Li, C., Zhou, G., Meat, dairy and plant proteins alter bacterial composition of rat gut bacteria. Sci Rep 2015, 5, 15220.
54. Zhu, Y.; Lin, X.; Li, H.; Li, Y.; Shi, X.; Zhao, F.; Xu, X.; Li, C.; Zhou, G., Intake of meat proteins substantially increased the relative abundance of genus Lactobacillus in rat feces. Plos One 2016, 11, e0152678.
55. Xie, Yunting; Wang, Chong; Zhao, Di; Wang, Chao; Li, Chunbao. (2020). Dietary Proteins Regulate Serotonin Biosynthesis and Catabolism by Specific Gut Microbes. Journal of Agricultural and Food Chemistry, (J. acs.jafc.0c00832-. doi:10.1021/acs.jafc.0c00832
56. Каркусова, М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья) / М.Д. Каркусова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022;16(6):133-139. DOI 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12
57. Karkusova, M. D. Biological effects of serotonin (review article) / M. D. Karkusova // Bulletin of new medical technologies. Electronic publication. 2022; 16 (6): 133-139. [In Russ.]. DOI 10.24412 / 2075-4094-2022-6-3-12
58. Михеевкова, Н.М. Серотониновый синдром: клиника, патофизиология и терапия / Н.М. Михеевкова, П.В. Рывкин, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. 2022;2:53-63. DOI 10.21265/PSYPH.2022.90.61.006
59. Mikheenkova, N. M. Serotonin syndrome: clinical presentation, pathophysiology and therapy / N. M. Mikheenkova, P. V. Ryvkin, S. N. Mosolov // Modern therapy of mental disorders. 2022; 2: 53-63. [In Russ.]. DOI 10.21265 / PSYPH.2022.90.61.006
60. Кротенко Н.П., М.С. Гриненко. Опыт использования серотонина адипината в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов нехирургического профиля с дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Клинический разбор в общей медицине. ТОМ 4, № 5, 2023, 81-92. Krotenko N. P., M. S. Grinenko. Experience of using serotonin adipate in the intensive care unit in non-surgical patients with gastrointestinal dysfunction, Clinical review in general medicine, VOLUME 4, No. 5, 2023, 81-92. [In Russ.].
61. Gong J et al. Randomised clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43 (7): 778-89.
62. Milne T et al. Effect of prucalopride to improve time to gut function recovery following elective colorectal surgery: randomised clinical trial. Br J Surg 2022. P. znac121

Статья поступила / Received 29.11.2024

Получена после рецензирования / Revised 02.12.2024

Принята в печать / Accepted 16.12.2024

Сведения об авторах

Еремич Дарья Геннадиевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии¹. E-mail: daria.eremich@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1444-701X

Симутис Ионас Стасис, д.м.н., зав. отделения реанимации и интенсивной терапии¹, доцент кафедры². E-mail: simutis@mail.ru ORCID: 0000-0002-2537-0142

Данилов Марк Самуилович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии¹, ассистент кафедры². E-mail: markdani@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5961-7433

Салыгина Дарья Сергеевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии¹. E-mail: ds.salygina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4750-847X

Ратников Вячеслав Альбертович, заместитель генерального директора – медицинский директор¹, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист ФМБА России по лучевой диагностике, профессор Научно-клинического образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий медицинского факультета³. E-mail: daria.eremich@gmail.com ORCID: 0000-0002-9645-8408

About authors

Eremich Darya G., anesthesiologist-resuscitator at Resuscitation and Intensive Care Dept¹. E-mail: daria.eremich@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1444-701X

Simutis Ionas S., DM Sci (habil.), head of Resuscitation and Intensive Care Dept¹, associate professor². E-mail: simutis@mail.ru ORCID: 0000-0002-2537-0142

Danilov Mark S., PhD Me, anesthesiologist-resuscitator at Resuscitation and Intensive Care Dept¹, assistant professor². E-mail: markdani@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5961-7433

Salygina Daria S., anesthesiologist-resuscitator at Resuscitation and Intensive Care Dept¹. E-mail: ds.salygina@mail.ru ORCID: 0000-0003-4750-847X

Ratnikov Vyacheslav A., deputy general director – medical director¹, DM Sci (habil.), professor, chief specialist of the Federal Medical and Biological Agency of Russia in Radiation Diagnostics, professor at Scientific and Clinical Educational Center "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" of Institute of High Medical Technologies of the Faculty of Medicine³. E-mail: daria.eremich@gmail.com ORCID: 0000-0002-9645-8408

¹North-Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov

Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia,

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-

Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Eremich Darya G. E-mail: daria.eremich@gmail.com

For citation: Eremich D.G., Simutis I.S., Danilov M.S., Salygina D.S., Ratnikov V.A. Serotonin and intestinal insufficiency in the perioperative period. Medical alphabet. 2024; (35): 79-88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-35-79-88>

