

УДК: 615.275:612.327

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О.

СЕРОТОНІН: ВІД НЕЙРОМЕДІАТОРУ ДО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

gorchakovan@ukr.net

Емоційний стан людини пов'язують з функціонуванням медіаторних систем і, в першу чергу, з серотонінергічною системою, медіатором якої є серотонін, який називають «гормоном доброго настрою» та «гормоном щастя» [4]. Серотонін є одним з головних нейромедіаторів, але міститься він не тільки в нервовій тканині, але в багатьох внутрішніх органах, в тому числі в шлунково-кишковому тракті, ендокринних залозах, опасистих клітинах шкіри, тромбоцитах.

Перші повідомлення щодо «субстанції, що впливає на тонус м'язів» належить до XIX сторіччя. В 1935 році італійським фармакологом Вітторіо Ерспамером була виділена речовина зі слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що скорочує гладенькі м'язи. Спочатку вважали, що це адреналін, але через 2 роки винахідник ствердив, що цією речовиною був невідомий амін, який Ерспамер назвав ентераміном [37]. В 1948 році Моріс Рапопорт, Арда Грін та Ірвін Пейдж в Клівлендській клініці знайшли в сироватці крові судиннозвужуючу речовину, яку назвали серотоніном. Моріс Рапопорт в 1951 році синтезував серотонін, а в 1952 було доведено, що ентерамін і серотонін – одна й та ж речовина. В 1933 році Бетті Тверог, і Ірвін Пейдж надрукували цю інформацію в «The American Journal of Psychology» в якості статті «Serotonin content of some mammalian tissues and method of its determination» [54].

Встановлено, що серотонін являє собою 5-гідрокситриптофан. Серотонін утворюється з амінокислоти триптофану шляхом послідовного 5-гідроксилювання ферментом 5-триптофангідроксидазою з утворенням 5-гідрокситриптофану. Надалі 5-гідрокситриптофан під впливом триптофандекарбоксідази за допомогою вітаміну В6 декарбоксілюється. 5-триптофангідроксилаза перебуває в сомі серотонінергічних нейронів, процес гідроксилювання відбувається в присутності іонів заліза та птеридину [53].

Серотонін міститься в везикулах пресинаптичного закінчення аксону та вивільнюється в синаптичну щілину внаслідок впливу електричного імпульсу [44]. В синаптичній щілині серотонін зв'язується з серотоніновими рецепторами і надалі підлягає ферментативній дегратації. Частина серотоніну захоплюється серотоніновим транспортером, який розташований на пресинаптичній мембрані та знову повертається в пресинаптичну терміналь. Поліпептидна частина транспортера серотоніну (SHTT) складається з 12 трансмембранних доменів з афінітетом до серотоніну між 1-м та 3-м доменами, а також 8-м, 12-м, це і створює зв'язок з медіатором і перенос його через мембрану. В організмі серотонін метаболізується.

Під впливом ферменту моноамінооксидази серотонін перетворюється і гідроксиіндолальдегід, що надалі може зворотно перетворитися в гідрокситриптофол під дією ферменту алкогольдегідрогенази. Незворотно 5-гідроксиіндолальдегід під впливом ацетальдегіддегідрогенази перетворюється в гідроксиіндолоцтову кислоту, яка надалі виводиться з сечею і калом. Серотонін є попередником мелатоніну, що утворюється в епіфізі під впливом ферменту арилалкіламін-N-ацетилтрансферази (AANAT) – ферменту, що регулює циркадний ритм людей і тварин. Серотонін може під впливом моноамінооксидази перетворитися в 5-гідроксиіндол-3-ацетальдегід, під впливом альдегідредуктази – в триптофол, під дією ацетальдегідгидрогенази-2 – в оксиіндолоцтову кислоту. Також серотонін може приймати участь в формуванні ендогенних опіатів, вступаючи в реакцію з ацетальдегідом з утворенням гармололу [55].

Після відкриття серотоніну визначили його рецептори. В 1957 році внаслідок досліджень Джона Годдума була показана неоднорідність серотонінових рецепторів. Властивість серотоніну скорочувати гладенькі м'язи блокувалася діетиламідом лізергінової кислоти (ЛСД), хоча ЛСД був агоністом серотоніну в периферичних тканинах. Збуджуючий вплив серотоніну на вегетативні вузли попереджався морфіном. Насьогодні виділяють 7 родин рецепторів серотоніну – 5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3, 5-HT-4, 5-HT-5, 5-HT-6, 5-HT-7, частина з яких має підтипи [26]. Активація серотонінових рецепторів запускає внутрішньоклітинні процеси, які впливають на збудження інших медіаторних систем – глутаматної, дофамінової, ГАМК [45]. Рецептори серотоніну (1,2,4-7) є метаболітотропні, тобто запускають в клітинах-мішенях каскад внутрішньоклітинних біохімічних реакцій. Вони семидоменні та пов'язані з G-білками. Всі метаболітотропні рецептори подібні до рецепторів адреналіну.

Рецептор 5-HT-3 є іонотропним, який відкриває іонні канали мембрани [13]. 5-HT-1 рецептори мають кілька підтипів, таких як 5-HT-1A, 5-HT-1B, 5-HT-1D, 5-HT-1E, можуть бути як пре-, так і постсинаптичними та гальмують активність аденілатциклази. Розташовані в ЦНС 5-HT-1 рецептори містять 365-422 амінокислотних залишки, які зв'язані з мембранним G-білком, пригнічуючи аденілатциклазу, внаслідок чого гальмуються внутрішньоклітинні процеси. Анксиолітичний засіб буспірон вибірково стимулює 5-HT-1A рецептори, імітує вплив серотоніну, реалізуючи при цьому гальмівний ефект.

Рецептори 5-HT-2 також мають підтипи: 5-HT-2A, 5-HT-2B, 5-HT-2C, які розташовані лише післясинаптично, активуються інозитолтрифосфатом, це

веде до підвищення рівня інозитолтрифосфату та діацилгліцерину.

Блокада 5-HT-2C рецепторів – один з механізмів лікування депресії. Вплив антидепресантів на ці рецептори пов'язаний з анксиолітичним ефектом та поліпшенням сну [8]. Стимуляція 5-HT-2A рецепторів гладеньких м'язів веде до процесів проліферації і міграції, активації циклооксигенази, синтезу простагландинів, пригніченню NO-синтази [34].

Серотонінові рецептори третього підтипу (5-HT-3-рецептори) – представники родини циспетльових лігандзалежних іонних каналів та вивчені більше інших серотонінових рецепторів. Ці рецептори більше експресуються в ЦНС. Їх активація в ЦНС модулює вивільнення ряду медіаторів – дофаміну, норадреналіну і самого серотоніну, залучаючи серотонінергічну систему в реалізацію різних центральних функцій – емоційних реакцій, пізнання, пам'яті, навчання, сприйняття болю, нудоти, блювання. Селективні агоністи цих рецепторів можуть потенціювати антиноцицептивну дію препаратів, що дозволяє їх використовувати як ад'юванти анестетиків. Більш відомі антагоністи 5-HT-3 рецепторів (гранісетрон, тропісетрон, ондасетрон), які мають протиблювотну дію при індукції нудоти під час променевої терапії та прийомі цитостатиків. Насьогодні є дані про можливі застосування 5-HT-3-антагоністів для лікування подразненого кишечника та зменшення больових почуттів. Вважають можливим вивчення антипсихотичної дії 5-HT-3-антагоністів, тому що передача 5-HT-3 грає суттєву роль в розвитку шизофренії, так і інших когнітивних розладів. Спектр ефектів 5-HT-3-антагоністів включає також протизапальну дію, тому що ці сполуки можуть бути блокаторами серотонінергічного синтезу простагландину E і фактору некрозу пухлин-альфа [13].

Агоністи 5-HT-3 рецепторів мають анксиолітичний ефект, підвищують когнітивні здібності, змінюють чутливість ноцицептивних нейронів, реалізуючи при цьому протиблювотну дію. Агоністи 5-HT-4-рецепторів можуть підвищувати активність дофамінергічних систем, антагоністи – блокувати цей ефект і мати анксиолітичну дію. Рецептори 5-HT-4 беруть участь в розвитку синусової тахікардії і фібриляції передсердь, тому вважається перспективним застосування антагоністів рецепторів 5-HT-4 для лікування аритмії [10]. 5-HT-4-агоністи довели свій терапевтичний потенціал для лікування хворих з порушеннями моторики травного каналу. Неселективно впливають на 5-HT-4 рецептори прокінетики цизаприд та тагасерод, що мають спорідненість до інших рецепторів, каналів, білків трансміттерів, тому можуть мати небажаний вплив на серцево-судинну систему [20]. Зараз відкритий селективний ліганд до 5-HT-4 рецептору – прукалоприд, у якого відмічається мінімум побічних ефектів, тому його вважають інноваційним препаратом зі значним профілем нешкідливості для лікування хворих, що страждають гіпомоторними розладами шлунково-кишкового тракту, а саме хронічними запорами [18,40,46].

В генному модулі представлено 2 підтипи рецепторів – 5-HT-5A та 5-HT-5B. Експресія функціонального гену 5-HT-5A спостерігається лише в мозковій

тканині. Знайшли зв'язок мутацій цього рецептору з проявами цікавості. Експресію рецепторів 5-HT-5 пов'язують з інгібіцією аденілатциклази. Активація 5-HT-6 рецепторів веде до підвищення рівня цАМФ. 5-HT-7 рецептори можуть мати значення в регуляції кишкової перистальтики, поступаючись в цьому процесі за важливістю перед 5-HT-4 рецепторами [9].

Серотонін грає важливу роль в діяльності центральної нервової системи [38]. Введення серотоніну супроводжується змінами метаболізму в бік пониження вживання мозком глюкози, поглинання кисню, лактатів, неорганічних фосфатів, порушення співвідношення натрію і калію. Встановлений збуджуючий вплив серотоніну на парасимпатичний відділ головного мозку та лімбічної зони кори. Він активує бульбарний відділ ретикулярної формації, гальмує передачу імпульсів через зоровий бугор, мозолисте тіло та синапси кори великих півкуль головного мозку. Серотонінергічна система зв'язана зі збудливістю вазомоторних та терморегулюючих центрів, а також блювотного центру. Порушенням функції серотонінергічної системи пояснюють розвиток психічних захворювань, що проявляються депресією і неспокоєм [41].

Надлишок серотоніну зазвичай викликає паніку, нестача веде до депресії. Дефіцит серотоніну супроводжується порушеннями синаптичної передачі в нейронах лімбічної системи та формуванням депресивних станів, які характеризуються різними синдромами. Серотонінергічна система має відношення до особливостей соціальної поведінки (харчової, статевої, агресивної) та емоціям. Нейроендокринні ритми, сон, настрої, апетит і когнітивні функції також модулюються серотонінергічною системою середнього мозку. Серотонінова система префронтальної кори порушується при різних видах асоціальної поведінки (ауто-, екстероагресія, вбивство) [31]. Виснаження серотонінової системи префронтальної кори обумовлює зміни поведінки. Відмічають широкі коливання рівня серотоніну в крові у хворих шизофренією порівняно з іншими пацієнтами та здоровими чоловіками [21].

Серотонін регулює больову чутливість. Пониження його вмісту в ЦНС веде до послаблення анальгезуючого ефекту, посиленню больових синдромів. Від рівня серотоніну в ЦНС залежить ступінь вираженості протибольової дії морфіну та інших наркотичних анальгетиків. Анальгетична дія серотоніну обумовлена ендогенними опіатами, тому що він здібний вивільнювати бета-ендорфіни з клітин передньої долі гіпофізу. В той же час, при внутрішньор'язовому введенні препаратів серотоніну виникає біль, тому що вважають, що поряд з гістаміном і простагландинами серотонін може подразнювати рецептори в тканинах та грати роль у виникненні больової імпульсації [27].

В тканинах мозку самогубці знижується рівень 5-гідроксиіндолоцтової кислоти. Існує гіпотеза, згідно якої пониження метаболічного обороту серотоніну в деяких відділах мозку, а саме стовбурових структурах та префронтальній корі є одним з нейробіологічних механізмів формування суїцидаль-

ної поведінки [52]. Застосування селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну не веде до росту самогубств, в той же час суїцид частіше зустрічається серед молодих людей та дітей [16]. Підтвердженням зв'язку рівня серотоніну з частотою самогубств є підтвердження ефективності антидепресантів – блокаторів зворотного захоплення серотоніну при депресіях зі спробами суїциду [29].

Серотонінергічна система також бере участь в регуляції сексуальної поведінки. Підвищенню рівня серотоніну в мозковій тканині супроводжується пригніченням статевої активності, а пониження вмісту – підвищенням. Вплив серотоніну на функції ендокринних залоз пояснюють прямою дією на залози і реалізацією центральних механізмів керування гормональною активністю. В підбугорній ділянці знайдені терміналі серотонінергічних нейронів, стимуляція яких супроводжується посиленням виділення кортиколиберину і соматотропного гормону. Серотонін стимулює секрецію норадреналіну, адреналіну в мозковій частині наднирників, що може здійснюватися через гіпоталамо-гіпофізарну систему.

При оцінці можливості виникнення алкоголізму особлива увага приділяється аналізу генетичного поліморфізму серотонінового рецептору 5-HT-2A, тому що серотонін бере участь в регуляції вживання алкоголю. Прийом алкоголю посилює вивільнення катехоламінів та змінює концентрацію опіоїдів, що веде до тимчасової активації системи підкріплення і викликає позитивну емоційну реакцію. У людини ген 5-HT-2A перебуває на довгому плечі тринадцятої хромосоми в локусі q14-q21 та характеризується рядом поліморфізмів в кодуючій ділянці, з яких діалельний поліморфізм (14386/A) в промоторній ділянці вважають в якості генетичного маркера, пов'язаного з нервово-психічними захворюваннями і вживанням алкоголю.

З дисметаболізмом серотоніну пов'язані розлади циклу «сон-неспанья» при депресії, тому що серотонін регулює дельта-сон, ініціює фазу швидкого сну. Порушення сну може бути однією зі скарг при депресії, а іноді єдиним проявом захворювання. Встановлено, що коливання рівня серотоніну в плазмі корелюються динамікою нападу мігрені, тому була сформульована «серотонінова гіпотеза мігрені». В її патогенезі та реалізації механізму дії протимігренозних засобів приймають участь лише окремі підтипи 5-HT-1 рецепторів, які локалізовані в центральних судинах, сенсорному ядрі трійчастого нерву. Нейрони серотонінергічного дорсального ядра шву (однієї з головних структур ендогенної антиноцицептивної системи) та норадренергічної блакитної плями стовбура мають багаточисленні проєкції до судин головного мозку і спинального ядра трійчастого нерву. Встановлено, що на пресинаптичних закінченнях трійчастого нерву локалізовані 5-HT-1D рецептори до ендотеліну. Вони розташовані за межами гематоенцефалітного бар'єру та їх активація веде до інгібіції виділення нейропептидів – кальцітоніну, субстанції P та попередженню розвитку нейрогенного запалення. Згідно цієї концепції при мігрені (форма нейрогенного запалення) тригерний фактор нейрогенної або гормональної природи антидромно

активує периваскулярні аферентні терміналі трійчастого нерву. Це викликає деполяризацію нервових закінчень і виділення амлогенних речовин – нейропептидів, кальцітоніну, субстанції P, нейрокініну A та вазоінтестинального пептиду. Дані нейропептиди викликають розширення судинної стінки, пропотівання білків плазми і формених елементів крові, набряк судинної стінки та прилягаючих ділянок твердої мозкової оболонки, дегрануляцію опасистих клітин, агрегацію тромбоцитів.

Вогнищева неврологічна симптоматика, що характерна для стану мігренозного нападу, виникає внаслідок збудження церебральних судин та пониження кровообігу в окремих ділянках мозку.

В фазу головного болю спостерігається підвищення екскреції серотоніну та його метаболітів з сечею та наступне зменшення його вмісту в плазмі і спинномозковій рідині. Це веде до пониження тону судин церебральних судин, їх надмірному розтягванню, периваскулярному набряку, подразненню болювих рецепторів. Вважають, що у хворих мігреною є генетично обумовлений дефект обміну серотоніну, який може бути викликаний багатьма факторами, в тому числі дефіцитом ферменту, що руйнує тирамін в шлунково-кишковому тракту (у багатьох хворих мігреною є захворювання травного каналу). В безбольовому періоді мігрені виявлено підвищення чутливості серотонінових і норадреналінових рецепторів судинної стінки до серотоніну. При цьому знижується активність моноаміоксидази, що веде також до нейрогенного запалення судин.

Новим класом препаратів, які діють як агоністи 5-HT-1B/1D рецепторів та впливають на симптоматику мігрені, є триптани (суматриптан, паратриптан, золмітриптан, альмітриптан, ризатриптан). Призначення триптанів у хворих на мігрень не супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень [32].

Одним з нейрохімічних механізмів формування епілепсії є зміни обміну триптофану, реалізація окиснення в ЦНС не серотоніновим, а кінуреніновим шляхом. Внаслідок цього в головному мозку знижується рівень серотоніну (гальмівного медіатора) та росте рівень кінуреніну, який підвищує збудливість нейронів головного мозку. Встановлено, що серотонін попереджає розвиток судом, які викликаються киснем. Деякі протисудомні препарати (фенобарбітал) підвищують рівень серотоніну, який має гальмівний вплив на кору великих півкуль. В той же час серотонін може брати участь в патогенезі гострих мозкових порушень, викликаючи вазоконстрикторний ефект.

Серотонін бере участь в розвитку процесів алергії і запалення, підвищує проникність судин, посилює хемотаксис і міграцію лейкоцитів у вогнище запалення, підвищує вміст еозинофілів в крові, стимулює дегрануляцію опасистих клітин та вивільнення інших медіаторів алергії і запалення. Серотонінергічна система регулює імуногенез: так, зміни рівня серотоніну спостерігаються при аутоімунних захворюваннях, наприклад, при розсіяному склерозі. Про порушеннях серотонінергічної системи при розсіяному склерозі свідчить пониження вмісту лімфоцитів,

що мають рецептори до серотоніну та низький титр протисеротонінових антитіл.

Серотонін грає важливу роль в процесах згортання крові, тромбоцити містять значну кількість серотоніну, мають можливість затримувати його з плазми крові. Серотонін підвищує функціональну активність тромбоцитів, схильність до агрегації та утворенню тромбів, стимулюючи специфічні серотонінові рецептори в печінці, при цьому серотонін викликає підвищення синтезу печінкою факторів згортання крові. Вивільнення серотоніну з пошкоджених тканин є одним з механізмів забезпечення згортання крові в місті пошкодження.

Серотонін необхідний для регуляції моторики і секреції в шлунково-кишковому тракті. В регуляції моторної активності верхніх відділів травного каналу приймають участь 5-HT-1B та 5-HT-3 рецептори, які розташовані на вегетативних гангліях шлунка та кишечника. 5-HT-2B рецептори локалізуються на нейронних сплетіннях шлунка, а також на гладеньких м'язах тонкої і товстої кишки. 5-HT-4 рецептори розташовані на гладеньких м'язах шлуночкової стінки та внутрішньоорганичних кишечних сплетіннях. При дизбактеріозі кишечника секреція серотоніну знижується [1].

За допомогою серотонінергічних механізмів регулюється просвіт судин великого кола кровообігу [11]. При внутрішньовенному введенні щуром серотонін має подвійну на гемодинаміку: спочатку артеріальний тиск різко знижується внаслідок реалізації рефлексу Бецоляда-Яриша, що опосередкований впливом на 5-HT-3 рецептори, надалі тиск підвищується за рахунок активації 5-HT-2 рецепторів. Кінцево відмічають стійке і тривале пониження артеріального тиску внаслідок пресинаптичного гальмування за рахунок 5-HT-1B/1D рецепторів та активації 5-HT-7 рецепторів судинної стінки [49].

5-HT-2B та 5-HT-7 рецептори судинної стінки забезпечують вазодилатацію, а 5-HT-1B/1D, 5-HT-2A та 5-HT-2B – вазоконстрикцію. Внаслідок участі 5-HT-2A рецепторів в регуляції тону судинної стінки приймають участь також ендотеліальні 5-HT-1,2 рецептори, за допомогою яких активуються шляхи утворення NO-синтази, завдяки чому зростає рівень оксиду азоту в клітині і обумовлюючи вазодилатацію. Тому при блокаді 5-HT-2A рецепторів ендотелію активуються 5-HT-1,2 рецептори гладеньких м'язів та спостерігається вазоконстрикція [34].

Крім того, що серотонінергічна система бере участь в регуляції серцево-судинної та травної систем, підтримці м'язового тону, чутливості фото- і механорецепторів, є дані щодо впливу на сечовидну систему. Так, порушення в її функціонуванні серотонінергічної системи веде до змін скоротливої здатності чашечно-лоханочної системи нирок [6,22].

Поряд з реалізацією благодійних фармакологічних реакцій, які пов'язані з дією на серотонінергічну систему, можливі прояви побічних ефектів, наприклад розвиток серотонінового синдрому. Серотоніновий синдром – рідкісна, але небезпечна реакція організму на прийом лікарських засобів, які підвищують серотонінергічну передачу внаслідок

гострого отруєння або передозування лікарських засобів (частіше антидепресантів, особливо комбінації інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну і інгібіторів MAO). До психічних порушень належать зміни в психічному статусі (ажіотація, неспокій, делірій, ейфорія, маніакальний синдром та інші), симптоми вегетативної дисфункції (біль в животі, пронос, гіпертермія, головний біль, тахікардія та інші), нервово-м'язові порушення (акатизія, епілептиформні напади та інші).

На початковому етапі серотоніновий синдром проявляється переважно змінами з боку шлунково-кишкового тракту (диспептичні явища та інше) та нервової системи (екстрапірамідні розлади, гіперрефлексія та інше) [48]. Однак, в останній час частіше зустрічаються соматоформні дисфункції вегетативної нервової системи, серед яких виділяють соматоформні розлади серцево-судинної, шлунково-кишкової та системи сечовиділення. Частіше подібні симптоми виникають у людей, в поведінці яких з'являється депресивна потреба в турботі, рідше у надактивних осіб [17,43]. Виникає необхідність пошуку лікарських засобів, які по-різному мають регулюючий вплив на серотонінергічну систему.

На підставі того, що мигдалина мозку і гіпокамп грають значну роль в розвитку більшої частини тривожних розладів, методи фармакотерапії цих станів включають бензодіазепінові, небензодіазепінові анксиолітики, транквілізатори, антидепресанти (інгібітори моноамінооксидази та інгібітори зворотнього захоплення серотоніну), бета-адреноблокатори, а також рослинні засоби седативної дії, в першу чергу препарати валеріани, пустирника, півонії [7].

В останні роки в ряді країн (США, Канада, тощо) в якості біологічної домішки стали призначати 5-гідрокситриптофан, відомий як окситриптин, прекурсор нейротрансмітера серотоніну, який входить до складу білків. Його призначають як антидепресант, супресант апетиту, засіб при інсомнії, з метою пониження апетиту, ваги, блокуючи вихід бета-ендорфінів [36]. В США, країнах Європи 5-гідрокситриптофан випускається під назвами 5-HTP, Cincofarm, Levothym, Levotonine, Oxyfan, Telesol, Tript-OH, Triptum. В Росії під назвою «Формула сну посилена», в Україні під назвами Смартсмайл, Спортслім, Геніусплюс та Добраніч.

Хоча побічні ефекти даних біологічних домішок невідомі, можливий прогноз наступних порушень – пошкодження клапанів або фіброз серця, в сполученні з антидепресантами – серотоніновий синдром, в сполученні з карбідопою – нудота, блювання [25,33].

Приймаючи до уваги те, що при астеничному синдромі порушується реакція адаптації, рекомендують з метою цілеспрямованного лікування до сухого екстракту валеріани додавати серотонінвміщуючі сполуки, а саме сухий екстракт насіння грифонії, що містить 5-гідрокситриптофан. Подібний склад має препарат Валесан, що містить 150 мг сухого екстракту кореня валеріани та 100 мг сухого екстракту насіння грифонії. Призначаючи Валесан хворим з астено-неврологічним синдромом та порушенням сну при хронічних порушеннях мозкового кровообігу по

2 капсули на добу 1 раз на день протягом 12 днів, у більшості хворих відмічається позитивна динаміка скарг, результатів діагностики неврологічної симптоматики і поліпшення орієнтовано-пошукових рухів, уваги, працездатності, сну, достовірне пониження рівня невротизації, неспокою, підвищення комунікабельності та спілкування.

Позитивний вплив проведеної терапії проявляється тенденцією до нормалізації головних ритмів ЕЕГ. Після проведеного лікування препаратом Валесан спостерігалось наростання сумарного спектру альфа-активності (більше в скроневій, потиличній ділянках) бета-2 активності (більше в скроневій, центральній, потиличній ділянках) порівняно з показниками до лікування. В інтактній півкулі відмічали пониження інтенсивності повільної хвильової активності та підвищення інтенсивності спектру альфа і бета-активності. Це означає, що Валесан має позитивний вплив на регрес неврологічного дефіциту, поліпшення показників адаптації і психосоціального неспокою і депресії, нормалізацію сну при хронічних порушеннях мозкового кровообігу, переважаючи за ефективністю дію Валеріани [12].

Ряд досліджень був присвячений вивченню впливу Валесану на нейровегетативну симптоматику у жінок в клімактеричному періоді. При дефіциті жіночих статевих гормонів спостерігаються дисфункціональні порушення в ЦНС та ВНС, що веде до розвитку судинної патології, уrogenітальних розладів, змін структури кісткової тканини, розвитку серцево-судинних захворювань, а також до неврологічних, психоемоційних, механічних порушень. При цьому відмічають також порушення сну, особливо засинання. Розвитку синдрому обструктивного апное під час сну сприяють жирові відкладення в ділянці горлянки, предиктори порушення дихання під час сну. Крім того, з віком знижується секреція ендогенного мелатоніну, особливо в період менопаузи. На підставі того, що попередником мелатоніну є серотонін, який здійснює важливі фізіологічні функції, t-передачу нервового імпульсу, регуляцію моторики травного каналу, гомеостаз, судинні реакції, представляється доцільним призначення препарату Валесан для зменшення інтенсивності психоемоційних симптомів патологічного клімаксу [47,50].

Біологічно активні речовини екстракту кореня валеріани знижують збудливість нервової системи та допомагають нормалізувати сон завдяки заспокійливій і спазмолітичній дії. Паралельно відновлюється серцевий цикл, розширюються коронарні судини, регулюється секреція і відтік жовчі. З 5-гідрокситриптофану утворюється серотонін, відбувається його перетворення в мелатонін, який володіє адаптаційними властивостями, проявляє антидепресивну дію. Саме цей компонент поліпшує настрій, нормалізує сон, знижує стан неспокою, зменшує збудливість. Після прийому Валесану у жінок спостерігається позитивна динаміка клімактеричного синдрому, стабілізується гемодинаміка, підвищується працездатність, відновлення сну, емоційний фон, що веде до поліпшення якості життя [14].

Екстракт насіння грифонії також входить до складу біододатку Міраденова, який зменшує розлади в

період предменструального синдрому [2]. Однією з найбільш характерних психологічних особливостей пацієнтів в менопаузальний період з супутньою гіпертонічною хворобою вважають високий рівень неспокою, в свою чергу негативний емоційний стан погано впливає на перебіг хвороби, ефективності лікування, якість життя хворого. Саме тому раціональна терапія пацієнтів з гіпертонічною хворобою включає не тільки пониження артеріального тиску до цільового рівня, але також терапію розладів неспокою і депресії. Застосування Валесану експериментально обґрунтовано, тому що гідрокситриптофан в насінні грифонії сприяє утворенню серотоніну, зберігаючи емоційну стійкість, знижуючи дратівливість, агресивність, усуваючи почуття неспокою, жаху, емоційну напругу.

В результаті корекції даних симптомів клімактеричних розладів за допомогою Валесану можливо суттєве проведення профілактики серцево-судинних захворювань [3]. Рекомендовано застосування Валесану з Клімактопланом з метою поліпшення сну, пониження припливів неспокою, покращення якості життя [15].

Беручи до уваги соматичну патологію в екології, патогенезі та клінічних розладах сну запропонований засіб «Добраніч», який містить 5-гідрокситриптофан і мелатонін. 5-гідрокситриптофан, як прекурсор серотоніну, має позитивний вплив на тривалість та якість сну, що пов'язано зі збільшенням рівня серотоніну і пригніченням швидкої фази сну. Це сприяє більш глибокому і спокійному сну, усунуванню астено-депресивних та неспокійно-депресивних проявів легкого і помірного ступенів вираженості психосоматичних станів [5].

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну не завжди ефективні при депресіях, тому рекомендують приймати антидепресанти – селективні інгібітори серотоніну разом з 5-гідрокситриптофаном з метою підвищення ефективності фармакотерапії [30]. При депресіях ефект 5-гідрокситриптофану настає через 3 тижні лікування всіх форм депресій за ефективністю досягаючи рівня флуоксетина [39].

Серотонінергічна система залучена в формування L-допа-індукованої дискінезії, том при даному стані ефективним є 5-гідрокситриптофан [51]. Цей засіб може бути включений також в комплекс фармакотерапії при ушкодженні спинного мозку [28,55]. Препарати насіння грифонії і без додавання валеріани мають заспокійливий ефект, підвищують настрій, регулюють апетит, поліпшують сон, усувають депресивні стани [23]. При цьому екстракт насіння грифонії зменшує больові почуття і неспокій при фіброміалгії, усуває не тільки біль, але і порушення сну, ранкову скутість, синдром подразненого кишківника. Зараз екстракт насіння грифонії представляють в якості препарату лікування опалістості, тому що він пригнічує апетит, беручи участь в синтезі серотоніну [24,35,42].

Насьогодні прогнозують більш широке використання 5-гідрокситриптофану. Вважають, що 5-гідрокситриптофан може бути додатковим компонентом при лікуванні депресій, тому що це підтверджено доклінічними та клінічними дослідженнями [30]. Також

вважають, що 5-гідокстриптофан може бути активним засобом для боротьби з мігренню під час менструацій та навіть вагітності [19].

Розроблений компанією Інтерхім Україна біологічна домішка грифонії Смартсмайл, що містить в 1 капсулі 100 мг сухого екстракту насіння грифонії, усуває дратівливість, неспокій, поліпшує сон, контролює апетит. Препарат приймають під час їжі, що допомагає контролювати апетит, засіб також реко-

мендується для легкої, нешкідливої корекції наслідків стресу, проявів депресії і відновлення емоційного фону.

Вивчення в подальшому серотонінергічної системи призведе до пошуку нових лікарських засобів модулюючи її функції з можливістю їх використання в майбутньому для лікування багатьох патологічних станів, які сьогодні важко підлягають фармакологічній корекції.

Література

1. Barinov E.F. Rol serotoninu v fiziologii i patologii zheludochno-kishechnogo trakta / E.F. Barinov, O.N. Sulaeva // Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolopraktologii. – 2012. – T. 21, № 2. – S. 4-13.
2. Gorelyishev A.S. Menstrualnyiy tsikl i energeticheskaya «politika» gipotalamusa / A.S. Gorelyishev, I.V. Kuznetsova // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2015. – № 5. – S. 4-12.
3. Davyidova I.V. Serdechno-sosudistyye zabolevaniya u zhenschin v zavisimosti ot gormonalnogo kontinuumu: profilaktika i strategiya lecheniya / I.V. Davyidova, S.N. Mamyirenko, N.P. Perepelchenko, L.I. Konoplyanik // Zdorove zhenshchiny. – 2016. – № 4. – S. 43-47.
4. Ivanets N.N. Svyaz polimorfizma 5NTTLPR gena serotoninovogo transportera s effektivnostyu i perenosimostyu selektivnykh inhibitorov obratnogo zahvata serotoninu / N.N. Ivanets, M.A. Kankulkina, Yu.G. Tihonova [i dr.] // Zhurnal nevrologii i psichiatrii. – 2016. – № 2. – S. 46-51.
5. Kutko I.I. Otsenka effektivnosti kombinirovannogo sredstva na osnove L-5-gidroksitriptofana (5-NTR) i melatonina v terapii insomnii / I.I. Kutko, I.F. Tereshina, O.V. Kruglova // VIsnik problem biologiy i meditsini. – 2016. – Vip. 4, T. 2. – S. 79-84.
6. Lyichkova A.E. Vliyaniye serotoninu na strukturno-funktsionalnoe sostoyaniye pochek / V.E. Lyichkova, Yu.A. Hoschenko, P.G. Osipov [i dr.] // Nauchnyye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya. – 2016. – № 12, vyip. 34. – S. 22-26.
7. Naletov S.V. Klinicheskaya farmakologiya preparatov valeriany i evropeyskie traditsii ih priyeniya: krusheniye postsovetstkiykh stereotipov / S.V. Naletov // Ukr. med. chasopis. – 2009. – № 3. – S. 41-47.
8. Ochanov R.G. Depressii i rasstroystva depressivnogo spektra v obschemeditsinskoj praktike. Predvaritelnyye rezultaty programmy Kompas / R.G. Ochanov, L.I. Albinskaya, A.B. Smulevich [i dr.] // Kardiologiya. – 2004. – T. 54, № 1. – S. 48-55.
9. Plotnikova E.Yu. Rol serotoninovykh retseptorov v dvigatelnoy aktivnosti pishevaritelnogo kanala / E.Yu. Plotnikova, O.A. Krasnov // Lechaschiy vrach. – 2014. – № 8. – S. 14-22.
10. Sadyikova T.M. Rol serotoninergicheskoy sistemy v razvitii zabolevaniy serdtsa i sudov u detey / D.N. Sadyikova, R.R. Nimmatullina, G.N. Aflyaumova // Kazanskiy med. zhurnal. – 2015. – T. 96, № 4. – S. 35-36.
11. Sveshnikov D.S. Serotoninergicheskie mehanizmy regulyatsii prosveta sudov bolshogo kruga krovoobrascheniya / D.S. Sveshnikov, A.V. Kuchuk, V.S. Smirnov, G.V. Cherepanova // Kazan. med. zhurnal. – 2016. – T. 97, № 1. – S. 89-96.
12. Sviridova N.K. Osoblivostl llkuvannya asteno-nevrotichnogo sindromu ta rozladlv snu u hvoriy z hronlchnim porushennyam mozkovogo krovooblgu / N.K. Sviridova, T.P. Parikoza, V.G. Sereda // Shldno-Evropeyskiy nevrologichniy zhurnal. – 2016. – № 2. – S. 52-58.
13. Spasov A.A. 5-NT3-retseptoryi – misha dlya vozdeystviya biologicheskii aktivnykh soedineniy / A.A. Spasov, D.S. Yakovlev // Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal. – 2013. – T. 47, № 8. – S. 3-8.
14. Suhanova A.A. Sovremennyye aspekty vedeniya zhenschin v klimaktericheskom periode / A.A. Suhanova, O.N. Tervazyuk // Zdorove zhenshchin. – 2016. – № 5. – S. 130-136.
15. Tatarchuk T.F. Negormonalna terapiya kllmakterichnih rozladlv / T.F. Tatarchuk, O.O. Efimenko, O.V. Zanko // Reprodukivna endokrinologiya. – 2016. – № 4. – S. 75-80.
16. Haritonov S.V. Selektivnyye inhibitory obratnogo zahvata serotoninu i suitsidalnyiy risk / S.V. Haritonov, L.G. Magurdumova // Suitsidologiya. – 2016. – T. 7, № 1. – S. 46-54.
17. Bremner J.D. MRI-based measurement of hippocanipal volume in combat-related posttraumatic stress disorder / J.D. Bremner, P. Randall, T.M. Scott [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 2015. – Vol. 152. – P. 973-981.
18. Camilleri M. A placebo-controlled trial of pricalopride for severe chronic constipation / M. Camilleri, R. Kerstens, A. Rylx [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2344-2354.
19. Chanvel V. Estrogen dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura / V. Chanvell, S. Multon, J. Schoenen // Cephalgia. – 2017. – Jan. 1: 333102417690891, — doi 10.1177/03331024176908911.
20. De Mayer J.H. 5-HT4receptor agonists: similar but not the same / J.H. De Mayer, R.A. Lefebvre, J.A. Schurkes // Neurogastroenterol. – 2008. – Vol. 20. – P. 99-112.
21. Drago A. SHT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPIS for future studies / A. Drago, D.D. Ronchi, A. Serrets // Int. J. Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 11, № 5. – P. 701-721.
22. Eddachibi S. The serotonin pathways in pulmonary hypertension / S. Eddachibi, S. Adnot // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – Vol. 99. – P. 621-625.
23. Emanuelle E. An open-label trial of L-5-hydroxytryptophan in subjects with romantic stress / E. Emanuelle, M. Bertona, P. Minotti, D. Geroldi // Neuro Endocrinol Lett. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 663-666.
24. Esposito M. A medical food formulation of Griffonia simplicifolia. Magnesia for childhood periodic syndrome therapy: an open label study on motor sickness / M. Esposito, F. Presenzano M. Sorrentino [et al.] // J. Med. Food. – 2015. – Vol. 18, № 8. – P. 916-920.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

25. Gustaffson B.I. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats / B.I. Gustaffson, K. Tommeras, I. Nordrum [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 12. – P. 1517-1522.
26. Hannon J. Molecular biology of 5-HT receptors / J. Hannon, D. Hoger // *Behav. Brain. Research*. – 2008. – Vol. 195. – P. 198-213.
27. Hariri A.R. Functional neuroimaging serotonergic neurotransmission / A.R. Hariri, D.R. Weinberger // *Genes. Brain and Behavior*. – 2003. – Vol. 2. – P. 341-349.
28. Hayaeshi Y. 5-HT precursor loading, but not 5-HT receptor agonists, increases motor function after spinal cord confusion in adult rats / Y. Hayashi, S. Jacob-Vadakot, E.A. Dugan [et al.] // *Exp. Neurol*. – 2010. – Vol. 221, № 1. – P. 68-78.
29. Isakson G.A. Antidepressant and the risk of suicide in young person prescription trends and the toxicological analyses / G.A. Isaksson, J. Ahlea // *Acts. Psychiatr.* – 2014. – Vol. 129, № 4. – P. 296-302.
30. Jacobsen J. Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale / J. Jacobsen, A.D. Krystal, M.G. Caron // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2016. – Vol. 37, № 11. – P. 933-944.
31. Kim D.Y. Serotonin: a mediator of the brain gut connection / D. Kim, M. Camilleri // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 2698-2709.
32. Lanteri Minet M. An instrument to assess patient perceptions of satisfaction with acute migraine treatment [EXDEP] study / M. Lanteri Minet, H. Massiou, S. Romafet [et al.] // *Headache*. – 2011. – Vol. 51. – P. 590-601.
33. Ma Z. Characterization of serotonin toxicity syndrome (toxidrome) elicited by 5-hydroxy-L-tryptophan in chlorzylate rats / Z. Ma, G. Zhangly, C. Jenney // *J. Cur. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 588, № 2-3. – P. 198-206.
34. Machida T. Recent advances in 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor research: how many pathophysiological roles does 5-HT play via its multiple receptor subtypes? / T. Machida, K. Iizuka, M. HuraFuji // *Biol. Pharm. Bull.* – 2013. – Vol. 36, № 9. – P. 1416-1419.
35. Muszynska B. Natural products of relevance in the prevention and supportive treatment of depression / B. Muszynska, M. Lolenski, J. Rolowski [et al.] // *Psychiatr. Pol.* – 2015. – Vol. 49, № 3. – P. 435-453.
36. Nakazawa Y. The study of the effects of L-5HTP on the stages of sleeping man as evaluated by using sleeping deprivation / Y. Nakazawa, H. Hasazawa, T. Kotorii [et al.] // *Psychiatr. Neurolipn.* – 1980. – Vol. 34, № 2. – P. 83-87.
37. Negri L. Vittorio Esrameri (1909-1999) / L. Negri // *Med. Secoli.* – 2006. – P. 97-113.
38. Nelson D.L. 5-HT₅ receptors / D.L. Nelson // *Current drug targets CNS and neurological disorders*. – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 53-58.
39. Purushottam J. Comparative study of efficiency L-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presently with first depressive episode / J. Purushottam, M. Prema, D. Calie Ani Kumar // *Asian J. Psychiatr.* – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 29-34.
40. Quigley E.M. Clinical trial, the efficiency, impact on quality of life and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation a 12 week / E.M. Quigley, L. Wanderpeasseche, R. Kertens // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 315-328.
41. Reinhold J.A. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorders in adults / J.A. Reinhold, K. Rickels // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 1669-1681.
42. Rondanelli M. Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of Griffonia simplicifolia extract, and the effect on satiety in overweight females after oral spray administration / M. Rondanelli, A. Opizzi, M. Faliva [et al.] // *Eat Weight Disord.* – 2012. – Vol. 17. – P. 22-28.
43. Rupprecht R. Diagnosis and treatment of panic disorder / R. Rupprecht, H.J. Moller // *MMW Fortschr. Med.* – 2014. – Vol. 146, № 2. – P. 45-46.
44. Serretti A. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review / A. Serretti, A. Calatti, R. Mandelli [et al.] // *Curr. Drugs. Targets*. – 2006. – Vol. 7. – P. 1639-1669.
45. Sghendo L. Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model / L. Sghendo, J. Mifsad // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2011. – Vol. 64. – P. 317-325.
46. Tack J. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives / J. Tack, M. Van Qutryge, G. Beyens [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 357-365.
47. Tamann S. Major sleep disorders among women: (Women's health series) / S. Tamann, S.A. Geraci // *Southern Medical Journal*. – 2013. – Vol. 106, № 8. – P. 470-478.
48. Terao T. Serotonin syndrome in case of depression with various somatic symptoms: the difficulty in differential diagnosis / T. Terao, T. NiKighi // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 31, № 1. – P. 295-296.
49. Terron J.A. Pharmacological evidence that 5HT_{1B/1D} receptors mediate hypotension in anesthetized rats / J.A. Terron, C. Sanchez-Maldonado, E. Martinez-Garcia // *J. Pharmacol. Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 576. – P. 123-125.
50. Toffol E. Melatonin in perimenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life / E. Toffol, N. Kalleinen J. Haukka [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21. – P. 493-500.
51. Tronci E. 5-hydroxytryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model / E. Tronci, C. Disci, R. Stancampio [et al.] // *Neurobiology of disease*. – 2013. – Vol. 60. – P. 108-114.
52. Turecki G.I. Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers / G.I. Turecki, A. Sequeira, Y. Gingras [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B/ Neuropsychiatr. Genet.* – 2003. – Vol. 11813, № 1. – P. 36-40.
53. Turner E.H. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptofan / E.H. Turner, J.M. Loftis, A.D. Blackwell // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 109, № 3. – P. 325-328.
54. Twarog B.M. Serotonin content of some mammalian tissues and method of its determination / B.M. Twarog, I.H. Page // *Am. J. Physiol.* – 1953. – Vol. 75, № 1. – P. 157-161.
55. Yaqing Li Synthesis, transport and metabolism of serotonin formed from exogenously applied 5-HTP after spinal cord injury in rats / Li Yaqing, Li Lisa, S.J. Marlice [et al.] // *J. of Neurophysiology*. – 2014. – Vol. 111, № 11. – P. 145-163.

УДК 615.275:612.327

СЕРТОНИН: ВІД НЕЙРОМЕДІАТОРУ ДО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О.

Резюме. В оглядовій статті наведені дані щодо історії відкриття серотоніну, його метаболізму, фізіологічних, біохімічних, фармакологічних властивостей. Зазначені види серотонінергічних рецепторів та ефекти, які виникають при їх збудженні та пригніченні. Наведені дані щодо фармакологічних властивостей інтермедіанту серотоніну-5-гідрокситриптофану та аспекти його застосування в клінічній практиці в моно- та комплексній фармакотерапії.

Ключові слова: серотонін, серотонінергічні рецептори, фізіологічна, фармакологічна дія, 5-гідрокситриптофан.

УДК 615.275:612.327

СЕРОТОНИН: ОТ НЕЙРОМЕДИАТОРА ДО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Зайченко А. В., Горчакова Н. А.

Резюме. В обзорной статье приведены данные относительно истории открытия серотонина, его метаболизма, физиологических, биохимических фармакологических свойств, влияния на разные органы и системы. Обозначены виды серотонинэргических рецепторов и эффекты, которые возникают при их возбуждении и угнетении. Приведены данные относительно фармакологических свойств интермедиаанта серотонина-5-гидрокситриптофана и аспекты его применения в клинической практике в моно- и комплексной фармакотерапии.

Ключевые слова: серотонин, серотонинэргические рецепторы, физиологическое, фармакологическое действие, 5-гидрокситриптофан.

UDC 615.275:612.327

SEROTONIN: FROM NEUROMEDIATOR TO DRUG

Zaichenko A. V., Gorchakova N. A.

Abstract. Emotional status of people is connected with mediator system' function and especially serotonin. First mention about serotonin is concerned to the XIXth century. Serotonin is 5-hydroxytryptaminum is formed from aminoacid triptophanum. Its intermediant is 5-hydroxytryptophanum. It has 7 types of serotoninergic receptors some of them has subtypes. Activation of its receptors is connected with other mediator system – glutamate, dopamine, GABA. Most types of receptors are metabolitotropic only 5-HT₃ receptors are ionotropic. Srotoninergic system plays the important role in central nervous system activity. The changes of serotonin level in blood are conjugated with the damages of behavior, with depression, schizophrenia, suicides, alcoholism, migrene. Analgetic action of serotonin is connected with endogenous opiates, it can liberate beta-endorphines from the anterior hypophysis cells.

Insomnia is connected with serotonin dismetabolism. The triptones are the new class of drugs for migrene treatment. Serotoninergic system regulates immunogenesis and allergic reactions. Serotonin plays the important role in the blood coagulation. Serotonin increases thrombocytes functional activity. Serotonin is necessary for motility and secretion of stomach and intestines. By means of serotoninergic mechanisms the vessels' tonus is regulated.

The adverse effects may be connected with serotonin system also. Serotonin syndrome may be appeared after antidepressants' use, especially after combination of drugs with the different mechanisms of action. It can be manifested as the nervous system, gastric intestines system, rine system. Last years in the European countries and USA the precursor of serotonin as 5-hydroxytryptophanum is used as biological addition. It is contained with Griffonia seeds. It is used in mono- and complex pharmacotherapy to increase adaptation, to improve sleeping, to remove depression. It may be recommended in menopausae for cardiovascular system diseases prophelaxis, in insomnia, asteno-depressive syndrome.

Keywords: serotonin, serotoninergic receptors, physiological, pharmacological action, 5-hydroxytryptophan.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 19.05.2017 року