

УДК 616.345-008.6-085.217.34

Патогенетическое значение ацетилхолина и возможности применения холинолитиков при синдроме раздраженного кишечника

Ю.О. Шульпекова

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Acetylcholine in irritable bowel syndrome pathogenesis and the role of cholinoblockers

Yu.O. Shulpekova

Цель обзора. Показать значение нарушений холинергической иннервации в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК).

Основные положения. Важное место в регуляции функций желудочно-кишечного тракта принадлежит не только М-, но и N-рецепторам, локализованным в ганглиях энтерального сплетения, а также на пресинаптических окончаниях холинергических двигательных нейронов. Ацетилхолин – универсальный медиатор, который тесно вовлечен во взаимодействие с другими медиаторами, регулирующими функции кишечника. Роль нарушений холинергической иннервации в патогенезе СРК продолжает активно изучаться.

Данные экспериментов позволяют предположить, что в формировании «субклинического воспаления» в кишечной стенке при СРК, возникновении нарушений перистальтической активности и гипералгезии играет роль измененный ответ иммунных и гладкомышечных клеток в ответ на стимуляцию ацетилхолином.

Заключение. Ацетилхолин представляет собой важнейший медиатор, регулирующий двигательную и секреторную функцию кишечника. Изменение обмена ацетилхолина играет непосредственную роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Применение препаратов, воздействующие на холинергические рецепторы, являются одними из основных средств современной медикаментозной терапии синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, ацетилхолин, холиноблокаторы, гиосцина бутилбромид.

The aim of review. To demonstrate value of disorders of cholinergic innervation in pathogenesis of *irritable bowel syndrome* (IBS).

Original positions. The important place in regulation of gastro-intestinal tract functions belongs not only to M-, but also to N-receptors localized in enteric plexus ganglions and on presynaptic endings of cholinergic motor neurones. Acetylcholine is the universal mediator which is intimately interacts with other mediators regulating intestinal functions. The role of disorders of cholinergic innervation in pathogenesis of IBS is actively investigated by now.

Experimental data allow to assume, that «subclinical inflammation» within intestinal wall at IBS, disturbances of peristaltic activity and hyperalgesia, are related to altered response of immune and smooth-muscle cells to acetylcholine stimulation.

Conclusion. Acetylcholine represents the major mediator regulating motor and secretory function of intestine. Change of acetylcholine metabolism of has immediate value in pathogenesis of IBS. The agents, influencing cholinergic receptors, are one of basic resources of modern pharmaceutical therapy of irritable bowel syndrome.

Key words: irritable bowel syndrome, acetylcholine, cholinoblockers, hyoscine butylbromide.

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, зав. отделением общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава».
Контактная информация для переписки — Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Косновным механизмам, лежащим в основе клинических проявлений *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), относятся изменения висцеральной чувствительности (гипералгезия), моторики и секреции. Феномен гипералгезии (снижение порога болевой чувствительности в ответ на физиологическое растяжение стенки кишечника) имеет не только клиническое значение, но и используется как диагностический маркер СРК [3, 4, 8]. В качестве непосредственных причин нарушений моторики, секреции и висцеральной гипералгезии рассматривают изменение обмена медиаторов, регулирующих поток входящих болевых стимулов в *центральной нервной системе* (ЦНС), — эндогенных опиоидов, серотонина, тахикининов и др., повышенную восприимчивость к гастроинтестинальным гормонам (вазоинтестинальному пептиду, мотилину) и гиперпродукцию в кишечнике биологически активных нейротропных веществ [3, 4, 6, 8].

При попытке математического моделирования нейрохимических процессов, опосредующих висцеральную гипералгезию, определенных практически значимых результатов не достигнуто. В математическую модель были заложены детальные параметры первичных чувствительных нейронов, интернейронов, интерстициальных клеток Кахала, мотонейронов, гладкомышечных элементов и электрохимические взаимодействия между ними. Изучался вклад в восприятие боли медиаторов ацетилхолина, серотонина, норадреналина, N-метил-D-аспартата, альфа-аминометилизоксазолпропионовой кислоты и их рецепторов. Согласно полученным результатам, все медиаторы вносили важный вклад в регуляцию болевой чувствительности и перистальтики. Исследователи были вынуждены признать, что математическая модель не способна отразить сложный процесс ноцицепции и не дает дополнительной информации по сравнению с исследованиями *in vitro* и *in vivo* [25].

В основе таких симптомов заболеваний кишечника, как диарея, схваткообразная боль в животе, тенезмы, императивные позывы на дефекацию лежат большие пропульсивные сокращения [32, 33].

Связь обмена серотонина и ацетилхолина в стенке кишечника. 5-гидрокситриптамиину (5-НТ), или серотонину, отводится роль едва ли не самого важного регулятора функций *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) как на автономном уровне, так и со стороны ЦНС. В количественном отношении это подчеркивает тот факт, что в стенке ЖКТ обнаруживается 95% всех запасов серотонина: 90% содержится в гранулах энтерохромаффинных клеток, 10% — в нейронах кишечных сплетений. Серотонин рассматривается прежде всего как медиатор местного перистальтического рефлекса, при этом основную роль играют

возбуждающие рецепторы 5-НТ_{1р}, 5-НТ₃, 5-НТ₄. Местные рефлекторные цепи способны самостоятельно регулировать функции кишечника, даже в отсутствие нисходящих влияний со стороны ЦНС. Сигналом к высвобождению серотонина из энтерохромаффинных клеток служит механическая или химическая стимуляция рецепторов слизистой оболочки.

В желудочно-кишечном тракте рефлексы, опосредованные серотонином, тесно связаны с обменом ацетилхолина.

Рецепторы 5-НТ_{1р} расположены на окончаниях первичных возбуждающих нейронов в подслизистом сплетении, инициирующих различные перистальтические и секреторные ответы. Активность этих нейронов и их рецепторов меняется под влиянием сигналов, поступающих из спинного мозга, а также различных воспалительных медиаторов.

5-НТ₄ расположены на пресинаптических окончаниях афферентных нервов послизистого сплетения; при стимуляции этих рецепторов происходит высвобождение ацетилхолина и пептида, ассоциированного с геном кальцитонина. Эти медиаторы возбуждают вставочные нейроны энтерального нервного сплетения, затем следуют выброс ацетилхолина и вещества Р из моторных нейронов и сокращение гладкой мускулатуры. Таким образом, влияние рецепторов 5-НТ₄ можно охарактеризовать как «прокинетиическое». Агонисты 5-НТ₄, способствующие высвобождению ацетилхолина за счет стимуляции 5-НТ₄ (цисаприд, мосаприд, рензаприд, тегасерод), предложено применять в качестве прокинетиков.

5-НТ₃ расположены на нейронах межмышечного сплетения и на афферентных окончаниях блуждающего и спинномозговых нервов. Принято считать, что рецепторы этого типа играют роль в передаче в ЦНС разнообразных болевых и болевых ощущений (примером последних может выступать тошнота), в том числе в формировании висцеральной гипералгезии. Для лечения функциональной абдоминальной боли применяют антагонисты 5-НТ₃ — рензаприд, алосетрон, рамосетрон, действующие на периферическом и центральном уровнях.

На интенсивность серотонинергической передачи импульсов в слизистой оболочке и энтеральном нервном сплетении и соответственно на передачу холинергических стимулов при заболеваниях кишечника влияет активность трансмембранного транспортера серотонина (SERT) [17].

В регуляции больших пропульсивных сокращений принимают участие также тахикинины и каннабиноиды, которые опосредуют свое действие на гладкомышечные клетки циркулярного слоя через холинергические нервы [15, 19, 33].

Ацетилхолин — медиатор, без которого сократительная и секреторная активность кишечника была бы практически невозможной. Тесная вов-

леченность ацетилхолина в реализацию основных функций кишечника и его взаимодействие с другими медиаторами лежит в основе продолжающихся научных исследований по изучению роли ацетилхолина в патогенезе СРК.

Ацетилхолиновые рецепторы кишечника представлены преимущественно мускариновыми рецепторами 3-го типа (М3) и ганглионарными никотиновыми рецепторами (N). М3-рецепторы широко представлены также в других периферических тканях и ЦНС. Центральные М3-рецепторы участвуют в регуляции высвобождения нейротрансмиттеров, температуры тела, аппетита. Возбуждение периферических М3-рецепторов вызывает сокращение гладкомышечных клеток, секрецию желез, снижение сосудистого тонуса, миоэ. Внутриклеточная передача сигнала от М3-рецепторов опосредована G-белками и фосфолипазой C [20, 30]. Тот факт, что СРК чаще встречается у женщин, можно объяснить влиянием эстрогенов на активность внутриклеточных медиаторов передачи сигнала от ацетилхолинового рецептора [18].

Существенную роль в регуляции функций ЖКТ играют не только М-, но и N-рецепторы, расположенные в ганглиях энтерального сплетения, а также локализованные пресинаптически на холинергических окончаниях двигательных нейронов. Возбуждение пресинаптических рецепторов усиливает высвобождение ацетилхолина, что рассматривается как «гарантийный механизм» в стратегически важных местах, таких как нервно-мышечный контакт. Ганглиоблокаторы и антидепрессанты снижают функциональную активность пресинаптических никотиновых рецепторов энтерального нервного сплетения и подавляют перистальтическую активность кишечника [24].

В экспериментах на животных изучалось влияние ацетилхолина на сократительную активность толстой кишки. При воздействии медиатора отмечалось нарастание высокоамплитудных, перистальтических сокращений. Добавление ганглиоблокатора превращало эти сокращения в слабые, в фазические [11].

Важное значение ацетилхолина в патогенезе симптомов СРК и других кишечных расстройств подчеркивается клиническими данными. Например, антидепрессанты с антихолинергическим потенциалом зарекомендовали себя как эффективные средства в купировании боли и диареи. Селективные агонисты 5-HT₄-рецепторов (цисаприд, мосаприд) способствуют высвобождению ацетилхолина из нейронов кишечного нервного сплетения и таким образом проявляют свойства весьма эффективных прокинетики [9, 36].

Воспалительные медиаторы и изменение обмена ацетилхолина. Показано, что при постинфекционном СРК в отдаленном периоде после инфекции отмечаются увеличение содержания

воспалительных медиаторов в кишечной стенке и повышение кишечной проницаемости, что, очевидно, играет роль в патогенезе боли и нарушения стула [10, 14, 28, 30, 37].

Механизмы расстройств моторики при постинфекционном СРК на клеточном уровне остаются неясными. В исследовании на грызунах, у которых воспроизводилось воспаление в период новорожденности и во взрослом состоянии, была поставлена задача подтвердить гипотезу «пластичности генов», вызывающей изменение возбудимости циркулярных гладкомышечных клеток кишечника. Состояние ткани оценивалось спустя 7 дней (ближайший период) и 6–8 нед (отдаленный период) после индукции воспаления.

Активное воспаление в период новорожденности приводило к формированию гиперреактивности гладкомышечных клеток в ответ на действие ацетилхолина в отдаленном периоде; воспаление в период новорожденности сопровождалось повышением уровня норадреналина в плазме и вазоактивного интестинального пептида в собственной пластинке. Этот процесс во взрослом периоде также приводил к формированию гиперреактивности гладких миоцитов, отчасти регрессировавшей в отдаленном периоде. Слабо и умеренно выраженное воспаление не оказывало влияния на новорожденных грызунов, но вызывало гиперреактивность в ответ на воздействие ацетилхолина у взрослых, в дальнейшем постепенно полностью разрешавшуюся. Гиперреактивность на ацетилхолин характеризовалась нарастанием скорости пассажа по толстой кишке, частоты дефекаций, повышением скорости транскрипции ключевых клеточных сигнальных белков, стимулирующих поступление кальция и активность сократительных белков. У взрослых животных экспериментальное воспаление сопровождалось классическим воспалительным ответом, который отсутствовал у новорожденных.

Авторы пришли к выводу, что в условиях активного воспаления при условии незрелости иммунной системы и в состоянии стресса формируется измененная транскрипция ключевых клеточных белков – регуляторов возбудимости и сократимости циркулярного мышечного слоя толстой кишки под действием ацетилхолина [13].

В одной из работ на крысах с врожденным отсутствием мастоцитов (Ws/Ws) и в контрольной группе (+/+) изучалась роль тучных клеток в развитии постинфекционного СРК, в частности в «ремоделировании» холинергических и пептидергических нейротрансмиттеров в условиях острого стресса (преходящая кишечная инвазия с помощью заражения *Trichinella spiralis*). На 100-й день в течение 2 ч крысы подвергались острому температурному стрессу. Оценивались образцы терминальной части подвздошной кишки (гистологическое исследование, подсчет числа

тучных клеток, анализ содержания IL-1-beta, IL-10). У крыс с сохраненными тучными клетками наблюдался дисбаланс между содержанием ацетилхолина и субстанции Р, а также признаки иммунного воспаления низких градаций [23].

Выдвинуто предположение, что на содержание провоспалительных цитокинов в стенке кишечника при СРК может, в свою очередь, оказывать влияние холинергическая система кишечника, в частности функциональное состояние мускариновых рецепторов. В работе американских авторов изучался уровень продукции гормона роста и цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 у пациентов с СРК и в группах контроля (здоровые добровольцы и пациенты с депрессией). Секреция этих биологически активных веществ оценивалась также после стимуляции антихолинэстеразным средством пиридостигмином и антагонистом мускариновых рецепторов проциклидином. Исходный уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 оказался достоверно выше при СРК ($p < 0,01$). Пиридостигмин стимулировал высвобождение IL-6 и гормона роста, но не IL-8 и IL-10; его действие оказалось заметно более выраженным в группе больных с СРК. Уровень IL-6 после введения пиридостигмина существенно коррелировал с выраженностью клинических проявлений СРК ($p < 0,01$). Проциклидин блокировал высвобождение IL-6 [16].

Применение антихолинергических препаратов в лечении СРК. Антихолинергические препараты и средства прокинетики входят в разряд основных средств лечения СРК. Помимо нормализации перистальтики блокаторы мускариновых рецепторов проявляют отчетливый анальгетический эффект [25, 26].

В медицине с древних времен применяются препараты растительного происхождения, оказывающие лечебное действие при заболеваниях кишечника. В современных условиях показано, что основные эффекты растительных препаратов обусловлены именно холинолитическими свойствами. Швейцарские специалисты по фитотерапии, которые изучали биохимические аспекты действия комбинированного препарата растительного происхождения STW 5 (Iberogast), подчеркивают, что его благоприятное влияние на устранение симптомов неязвенной диспепсии и СРК в большой степени обусловлено блокадой М3-рецепторов желудочно-кишечного тракта [31]. Масло перечной мяты обладает доказанной эффективностью в лечении спастической боли в животе и нормализации стула при СРК. Лечебный потенциал мяты во многом связан с ее антихолинергическим действием.

Во избежание нежелательных реакций предпочтение отдается антихолинергическим препаратам с наиболее высоким сродством к М3-рецепторам, с низкой степенью системной абсорбции, не про-

никающим через гематоэнцефалический барьер. Сферы применения антагонистов М3-рецепторов включают лечение гиперактивного мочевого пузыря, бронхиальной обструкции, спастической боли при заболеваниях ЖКТ, мочевыводящих путей. Селективность в отношении М3-рецепторов позволяет избежать нежелательного действия на центральные М1-рецепторы (когнитивные расстройства) и сердечные М2-рецепторы (тахикардия).

Среди современных холиноблокаторов этим фармакокинетическим параметрам в наибольшей степени отвечает гиосцина бутилбромид (бускопан). Препарат, представляющий собой четвертичное аммониевое производное растительного алкалоида скополамина [1, 2, 35], является конкурентным блокатором М3-рецепторов. Показано, что он проявляет также свойства неконкурентного блокатора никотиновых рецепторов в той же концентрации, в которой подавляет мускариновые рецепторы [38].

Степень абсорбции гиосцина бутилбромида из ЖКТ при приеме внутрь составляет 8–10%. Такой уровень абсорбции обеспечивает преимущественно местное действие и существенно снижает вероятность влияния препарата на другие периферические ткани (экзокринные железы, зрачок и др.).

Сродство бускопана к N-холинорецепторам при условии низкой степени абсорбции из кишечника обеспечивает местный ганглиоблокирующий эффект — на уровне нейронов энтерального сплетения, что усиливает его спазмолитическое и антисекреторное действие [38].

Особое молекулярное строение гиосцина бутилбромида позволяет действующему веществу накапливаться в стенке ЖКТ, преимущественно в местах спазма [1, 2, 35].

Хотя с 1960-х годов бускопан применяется в качестве спазмолитика, треть врачей из Европы и США, по данным маркетингового исследования, назначают его при СРК для купирования болевого синдрома [7]. Эффективность препарата в устранении боли при СРК и других заболеваниях, протекающих со спастической болью, подтверждена в ряде клинических исследований.

В 1976 г. А. Miyoshi представил результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования гиосцина бутилбромида в лечении спастической абдоминальной боли. Препарат оказался эффективным в 60,8% случаев, плацебо — в 40,8% (различия статистически достоверно) [27].

В 2000 г. опубликован систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований лекарственных методов лечения СРК, в котором сделано заключение, что назначение гиосцина бутилбромида в комбинации с лоразепамом и объемным слабительным (Ispaghula) приводит к достоверному улучшению течения болезни [21].

По данным мета-анализа Т. Roynard и соавт., опубликованным в 2001 г., лечение СРК гио-

сцина бутилбромидом в дозе 30–40 мг/сут на протяжении 4 нед по эффективности достоверно превышает плацебо и при этом не отличается по переносимости.

В 2007 г. вышел в свет обзор G.N. Tytgat, в котором изложены фундаментальные сведения о клинической фармакологии, клинической эффективности, безопасности и режиме дозирования гиосцина бутилбромида. Проанализированы результаты 10 плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности препарата в лечении спастической боли в животе при различных заболеваниях — СРК, язвенной болезни желудка, гастропатии и некоторых других (участвовали 3699 человек). В некоторых исследованиях гиосцин назначали в сочетании с парацетамолом, amitриптилином, лоразепамом. В целом гиосцин бутилбромид обеспечивал обезболивание достоверно чаще плацебо. При недостаточном эффекте монотерапии гиосцином в дозе 30 мг/сут можно ожидать улучшения результата в случае добавления парацетамола в дозе 1500 мг/сут. По данным приведенных наблюдений переносимость гиосцина не отличалась от плацебо, а развитие побочных действий наблюдалось очень редко, что подтверждается также результатами постмаркетингового анализа [32]. Установлено, что гиосцина бутилбромид оказывает двоякое лечебное действие: подавляет моторику кишечника (за счет блокады мускариновых рецепторов) и уменьшает восприятие боли (за счет блокады передачи импульсов на уровне нервных ганглиев) [32, 35].

В современной гастроэнтерологии сложилась концепция, согласно которой своевременное назначение спазмолитиков при СРК способствует профилактике формирования нейрогенного воспаления и хронической боли за счет уменьшения потока болевых импульсов в ЦНС. Весьма интересны результаты исследования российских врачей, которые изучали влияние на висцеральную чувствительность спазмолитиков различных фармакологических групп. В работе приняли участие 180 пациентов, страдающих СРК. Больные были разделены на подгруппы, получавшие гиосцина бутилбромид в дозе 60 мг/сут или мебеверин 400 мг/сут, или пинаверия бромид 300 мг/сут. Продолжительность лечения составила 2 нед.

Интенсивность боли в животе оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы, порог восприятия боли — с помощью баллоно-дилатационного теста. При СРК с преобладанием диареи холинолитик полностью устранил боль у 70% больных и привел к нормализации порога боле-

вой чувствительности у 65% пациентов. В случаях преобладания запоров более эффективными оказались блокаторы натриевых каналов (купирование болевого синдрома в 65%, нормализация порога восприятия боли в 50% случаев), а при СРК с преобладанием боли и метеоризма — блокаторы кальциевых каналов (устранение боли у 40%, нормализация болевого порога у 55% больных). Достоверного влияния на частоту стула и метеоризм не отмечено. Таким образом, назначение спазмолитических препаратов способствовало уменьшению висцеральной чувствительности при различных вариантах СРК, а холинолитик (гиосцина бутилбромид) оказался наиболее эффективным в лечении СРК с диареей [5].

Обезболивающее действие гиосцина бутилбромида ярко продемонстрировано в слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием более 1500 больных, результаты которого опубликованы в 2006 г. В данной работе была поставлена цель: у пациентов с рецидивирующими схваткообразными болями в животе сравнить эффективность и переносимость гиосцина бутилбромида при пероральном приеме в дозе 10 мг 3 раза в день, парацетамола в дозе 500 мг 3 раза в день и их комбинации с плацебо. В другое исследование включено 1935 больных, которым в течение 1 нед проводилось лечение гиосцина бутилбромидом и плацебо (период run-in). В дальнейшем больные, у которых сохранялись боли ($n=1644$), были разделены на 4 группы соответственно назначенной терапии: гиосцин ($n=416$), парацетамол ($n=406$), гиосцин + парацетамол ($n=407$), плацебо ($n=415$). Продолжительность лечения составила 3 нед, еженедельно проводился анализ выраженности боли и частоты рецидивов на основании субъективной оценки пациентами. Согласно полученным результатам, в группах активного лечения наблюдалось достоверное уменьшение выраженности боли по сравнению с плацебо ($p<0,0001$) и частоты ее рецидивов по сравнению с плацебо ($p<0,0001$). К 3-й неделе терапии обезболивающий эффект гиосцина сравнивался с эффектом парацетамола, что свидетельствует о его самостоятельном анальгетическом потенциале (по-видимому, за счет первичного спазмолитического действия), который проявляется спустя определенный промежуток времени [29].

Продолжаются разработки новых высокоселективных МЗ-холиноблокаторов. Последняя генерация представлена замифенацином, рифенацином, препаратом YM-905, проходящими различные фазы клинических испытаний [12, 22].

Список литературы

1. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Синдром раздраженного кишечника с позиции практикующего врача // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 13, № 27.
2. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека. — 2005. — № 14. — С. 35–38.
3. Белоусова Е.А. Абдоминальная боль в практике терапевта // Врач. — 2002. — № 2. — С. 16–20.
4. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника. Избранные лекции по гастроэнтерологии. — М.: МЕДпресс, 2001. — С. 54–82.
5. Макачук П.А., Халиф И.Л., Михайлова Т.Д., Головенка О.В. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 45–51.
6. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В. Коморбидность дисфункциональных расстройств органов пищеварения // Болезни органов пищеварения. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 37–42.
7. Румянцев В.Г. Синдром раздраженного кишечника: путь к Римским критериям III // Фарматека. — 2008. — № 10. — С. 16–23.
8. Синдром раздраженного кишечника: Учебное пособие / Под ред. И.В. Маева. — М., 2004.
9. Шептулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Рус. мед. журн. — 2001. — № 12. — С. 538–544.
10. Akiho H., Deng Y., Blennerhassett P. et al. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of post infective gut dysfunction // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 1. — P. 131–141.
11. Benabdallah H., Messaoudi D., Gharzouli K. The spontaneous mechanical activity of the circular smooth muscle of the rabbit colon in vitro // Pharmacol. Res. — 2008. — Vol. 57, N 2. — P. 132–141.
12. Callahan M.J. Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 35, N 1 (suppl.). — P. 58–67.
13. Choudhury B.K., Shi X.Z., Sarna S.K. Gene plasticity in colonic circular smooth muscle cells underlies motility dysfunction in a model of postinfective IBS // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2009. — Vol. 296, N 3. — P. 632–642.
14. Crensil V. Will corticosteroids and other anti-inflammatory agents be effective for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome? // Med. Hypotheses. — 2005. — Vol. 65, N 1. — P. 97–102.
15. De Schepper H.U., De Winter B.Y., Seerden T.C. et al. The role of tachykinins in circular muscle contractility of the murine ileum: a functional investigation // Auton. Neurosci. — 2006. — Vol. 126–127. — P. 273–276.
16. Dinan T.G., Clarke G., Quigley E.M. et al. Enhanced cholinergic-mediated increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103, N 10. — P. 2570–2576.
17. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39, N 5 (suppl. 3). — P. 184–193.
18. Gibbs R.B. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis // Endocr. Rev. — 2010. — Vol. 31, N 2. — P. 224–253.
19. Hunt R.H., Tougas G. Evolving concepts in functional gastrointestinal disorders: promising directions for novel pharmaceutical treatments // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 16, N 6. — P. 869–883.
20. Ishii M., Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors // Curr. Pharmaceut. Des. — 2006. — Vol. 12, N 28. — P. 3573–3581.
21. Jaitwala J., Imperiale T., Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systemic review of randomized, controlled trials // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 133. — P. 136–147.
22. Kobayashi S., Ikeda K., Suzuki M. et al. Effects of YM905, a novel muscarinic M3-receptor antagonist, on experimental models of bowel dysfunction *in vivo* // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 281–288.
23. Leng Y.X., Wei Y.Y., Chen H. et al. Alteration of cholinergic and peptidergic neurotransmitters in rat ileum induced by acute stress following transient intestinal infection is mast cell dependent // Chin. Med. J. (Engl). — 2010. — Vol. 123, N 2. — P. 227–33.
24. Mandl P., Kiss J.P. Role of presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of gastrointestinal motility // Brain Res. Bull. — 2007. — Vol. 72, N 4–6. — P. 194–200.
25. Miftahof R., Akhmadeev N.R. Neurochemical bases of visceral nociception: mathematical model // J. Theor. Biol. — 2007. — Vol. 249, N 2. — P. 343–360.
26. Mitch C.H., Brown T.J., Bymaster F.P. et al. Muscarinic analgesics with potent and selective effects on the gastrointestinal tract: potential application for the treatment of irritable bowel syndrome // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 40, N 4. — P. 538–546.
27. Miyoshi A. A multi-centre, double-blind evaluation against placebo of the therapeutic effect of hyoscine-N-butylbromide in patients with abdominal pain // Pharmatherapeutica. — 1976. — Vol. 1, N 1. — P. 46–51.
28. Motzer S.A., Jarrett M., Heitkemper M.M., Tsuji J. Natural killer cell function and psychological distress in women with and without irritable bowel syndrome // Biol. Res. Nurs. — 2002. — Vol. 4, N 1. — P. 31–42.
29. Mueller-Lissner S., Tytgat G.N., Paulo L.G. et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1741–1748.
30. Ohman L., Isaksson S., Lundaren A. et al. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, N 10. — P. 980–986.
31. Peretto I., Petrillo P., Imbimbo B.P. Medicinal chemistry and therapeutic potential of muscarinic M3 antagonists // Med. Res. Rev. — 2009. — Vol. 29, N 6. — P. 867–902.
32. Sarna S.K. Enteric descending and afferent neural signaling stimulated by giant migrating contractions: essential contributing factors to visceral pain // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2007. — Vol. 292, N 2. — P. 572–581.
33. Sarna S.K. Tachykinins and *in vivo* gut motility // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44, N 8 (suppl.). — P. 114–118.
34. Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N. et al. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors // Phytomedicine. — 2006. — Vol. 13 (suppl. 5). — P. 51–55.
35. Tytgat G. Hyoscine butylbromide. A review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. — 2007. — Vol. 67, N 9. — P. 1343–1357.
36. Ueno N., Inui A., Satoh Y. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 87, N 1. — P. 27–32.
37. Van der Veek P.P., van den Bera M. et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, N 10. — P. 980–986.
38. Weiser T., Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells // Neurosci. Lett. — 2009. — Vol. 450, N 3. — P. 258–261.