

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2013

А. А. Спасов, Д. С. Яковлев

5-НТ₃-РЕЦЕПТОРЫ — МИШЕНЬ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР)

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Серотониновые рецепторы третьего подтипа (5-НТ₃-рецепторы) — представители семейства цис-петлевых лигандзависимых ионных каналов — весьма интенсивно изучаются на протяжении последних 40 лет. К настоящему времени детализирована структура основного прототипа — гомомерного 3А-рецептора, получены доказательства существования и функциональной активности гетеромерных вариантов. Изучено, описано и продолжает изучаться множество лигандов 5-НТ₃-рецепторов, что обусловлено высоким фармакологическим потенциалом последних. Наряду с использованием сегодня 5-НТ₃-антагонистов при ряде патологических состояний, включая тошноту и рвоту различного генеза, синдром раздражённого кишечника, быстро растёт доказательная база о перспективности их применения и по другим показаниям, особенно в качестве анксиолитических, антипсихотических, анальгетических средств, а также эффективных корректоров алкогольной аддикции, воспалительных реакций. В обзоре кратко представлены структурно-функциональные особенности 5-НТ₃-рецептора и его лигандов, а также обобщены наиболее значимые перспективы их использования в клинической и экспериментальной фармакологии.

Ключевые слова: 5-НТ₃-рецептор; серотонин; 5-НТ₃-лиганды; 5-НТ₃-антагонисты.

Строение 5-НТ₃-рецептора

Третий тип серотониновых рецепторов принадлежит к суперсемейству цис-петлевых лиганд-активируемых ионных каналов. С филогенетической точки зрения 5-НТ₃-рецепторы являются самым древним классом среди всех рецепторов для серотонина и отличаются от них по структуре и механизму сигнальной трансдукции [1].

5-НТ₃-рецептор представляет собой сложный пентамерный комплекс размерами 8 × 11 нм, который состоит из 5 симметрично расположенных белковых субъединиц. Последние соединяются друг с другом, образуя в мембране цилиндрический канал диаметром около 3 нм, проницаемый для ионов Na⁺, K⁺, Ca²⁺, а в условиях экспериментального моделирования и для Rb⁺, Li⁺ (рис. 1). Обнаружено 5 подтипов мономеров, способных к формированию 5-НТ₃-рецептора (5-НТ_{3А-Е}) [2]. Из них наиболее хорошо изучены 2 первых подтипа, образующих гомомерные 5-НТ_{3А}-рецепторы или же гетеромерные 5-НТ_{3А/В}-рецепторы. С помощью атомной силовой микроскопии установлено, что соотношение субъединиц разных типов в гетеромерном рецепторе составляет 2:3 (2А:3В), а порядок их расположения в составе комплекса выглядит как В-В-А-В-А [3]. Этими стехиометрическими особенностями отчасти объясняются различия в функциональных характеристиках рецепторов внутри класса.

Остальные субъединицы (С – Е) пока не охарактеризованы подробно, однако кодирующие их гены уже клонированы, для них определена локализация внутри генома и установлена роль ряда факторов, влияющих

на их экспрессию, в частности, шаперонов и микроРНК, что позволит выявить детали электрофизиологического и фармакологического профиля образованных ими рецепторов [4, 2]. На сегодняшний день рецепторы, содержащие С, D, E субъединицы, идентифицированы в организме человека, а именно в нейронах Ауэрбахова сплетения, а гетеромерные 5-НТ_{3А/Д} рецепторы — также в подслизистом сплетении толстой кишки [5].

Каждая субъединица состоит из внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного доменов. Характерной особенностью N-концевой, внеклеточной цепи является высокое содержание заряженных и полярных аминокислотных остатков, что позволяет судить о функциональной роли N-концевого сегмента, заключающейся в формировании участка взаимодействия с лигандом. При этом сайт связывания формируется 3 петлями (А – С) одной субъединицы и 3 β-складками (D – F) смежной ей субъединицы.

Трансмембранный домен состоит из 4 (M1 – M4) сегментов, имеющих структуру пронизывающих плазмолемму α-спиралей. При этом сегменты полипептидной цепи между M1 и M2 формируют короткую внутриклеточную петлю, а сегменты между M3 и M4 — длинную, имеющую 2 потенциальных сайта для фосфорилирования. Есть данные о том, что M2 сегмент каждой субъединицы принимает участие в формировании внутренней области канала, вступая в непосредственный контакт с ионами внутри канала. Таким образом, гидрофобным радикалам этого фрагмента рецептора принадлежит ключевая роль в регуляции

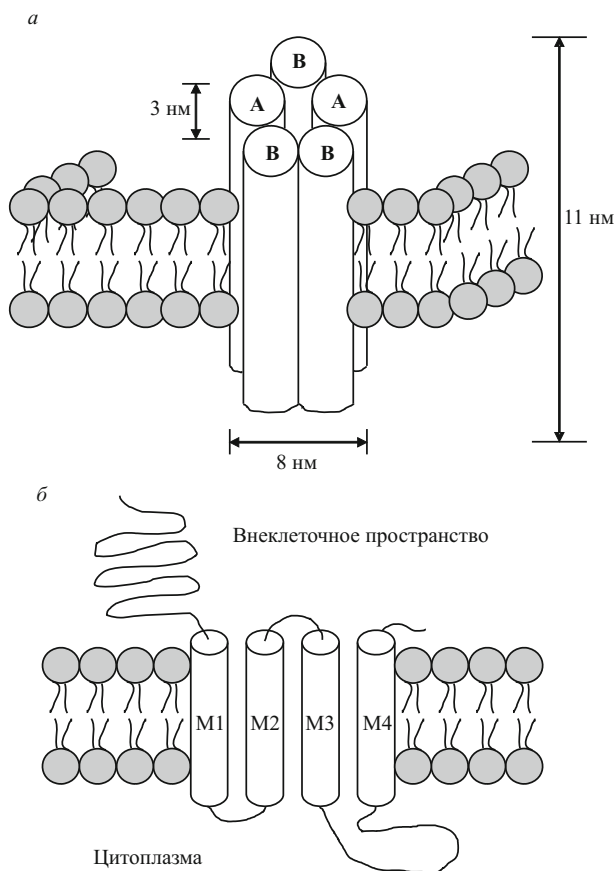


Рис. 1. Пентамерная структура 5-НТ_{3A/B}-рецептора (а). Структура субъединицы рецептора (б). Сокращения: А, В – А и В субъединицы рецептора, М1-М4 — трансмембранные домены 1 – 4.

селективности и величины ионной проводимости рецептора [6]. Показана высокая вероятность образования водородных связей NH₂ и OH групп 5-гидрокситриптамина с карманом рецептора, а также высокая значимость стекинг-взаимодействий при ассоциации с лигандами [7].

Внутриклеточная С-терминаль образована петлёй приблизительно из 110 аминокислотных остатков, среди которых преобладают гидрофобные (Phe, Val, Leu, Ile, Trp и др.). Известно, что этот домен играет роль в проводимости канала, а также, пройдя посттрансляционные модификации, он способен принимать участие в модуляции функции рецептора [8].

Активация 5-НТ₃-рецепторов сопровождается быстрой деполяризацией клеточной мембраны за счёт тока ионов Na⁺/K⁺, при этом возникший электрический импульс приводит к формированию конечных центральных либо периферических эффектов. Экспериментально установлено, что гомомерный канал проницаем также для ионов Ca²⁺ и малых органических катионов, однако гетеромерный канал таким свойством не обладает [9].

Распределение и функции

Первоначально 5-НТ₃-рецепторы были обнаружены на периферии, однако по мере изучения стало ясно, что в подавляющем своем большинстве данные рецеп-

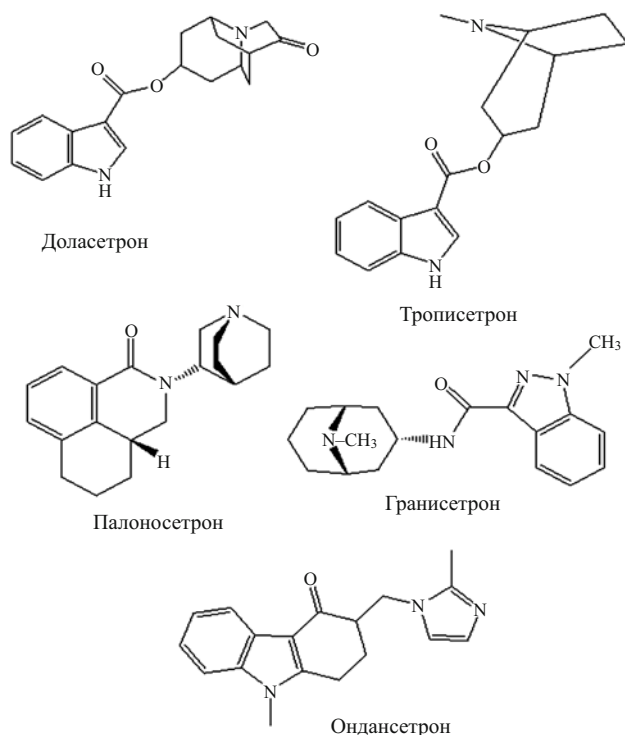


Рис. 2. Химические структуры некоторых 5-НТ₃-антагонистов.

торы экспрессируются в пределах центральной нервной системы [10]. Они выявлены во многих отделах головного мозга, включая самое заднее поле ромбовидной ямки, ядро отдельного пучка, дорсальные ядра блуждающего нерва, хвостатое ядро, прилежащее ядро, миндалевидное тело, энторинальную и лобную области коры, чёрную субстанцию и вентральную область крыши мозга, в корзинчатых нейронах зубчатой извилины и интранейронах неокортекса [11, 12]. В спинном мозге 5-НТ₃-рецепторы локализуются в ганглиях задних рогов и задних корешках [13].

Активация 5-НТ₃-рецепторов в ЦНС модулирует высвобождение ряда нейромедиаторов — дофамина, холецистокинина, ГАМК, субстанции Р, ацетилхолина, норадреналина и самого серотонина [14], тем самым вовлекая серотонинергическую систему в реализацию многих центральных функций: эмоциональных реакций, узнавания, памяти, обучения, восприятия боли, тошноты и рвоты [15 – 17].

На периферии 5-НТ₃-рецепторы обнаружены на пре- и постганглионарных эфферентных нейронах, где они участвуют в регуляции вегетативных функций, а также на миелиновых А_δ афферентах и С-волокнах, играя роль в восприятии болевых ощущений. Кроме того, 5-НТ₃-рецепторы локализованы на поверхности энтерохромаффинных клеток, а также на нейронах мезентериального и подслизистого сплетений кишечника, где их функция — регуляция перистальтики кишечника, абсорбции воды, секреции ионов, слизи и жидкости [18, 19]. Обнаруженные на поверхности мононуклеарных клеток и лимфоцитов 5-НТ₃-рецепторы могут играть немаловажную роль в реализации функций иммунореактивности [1].

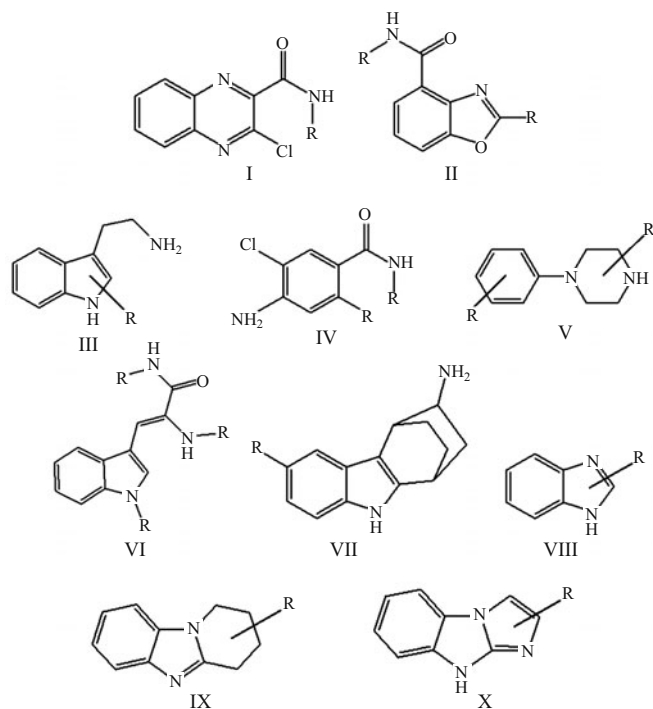


Рис. 3. Базовые структуры циклических и азотсодержащих гетероциклических соединений, представляющих основу поиска новых 5-НТ₃-антагонистов.

Агонисты

Первыми селективными 5-НТ₃-агонистами были 2-метил-5-гидрокситриптамин, фенилбигуанид и *meta*-хлорофенилбигуанид. Эти и другие соединения, стимулирующие 5-НТ₃-рецепторы, демонстрируют различную эффективность по сравнению с агонистом всех представителей данного рецепторного семейства — серотонином. Так, эффект 2-метил-5-гидрокситриптамина выражен менее, чем у 5-НТ, тогда как фенилбигуанид обычно равноэффективен ему, но зато неактивен по отношению к 5-НТ₃-рецепторам у некоторых видов животных, в частности, у морских свинок [20]. Видоспецифичность характерна и для более нового 5-НТ₃-агониста МКС-733, что показано при исследовании его спазмогенного действия на отрезках кишки крысы, морской свинки и мыши [21].

Вопрос терапевтического потенциала этой группы средств неоднозначен. Определенный интерес вызывает их возможное применение при депрессивных расстройствах [13]. Ещё одним возможным клиническим применением может стать способность некоторых 5-НТ₃-агонистов (например, MD-354) потенцировать антиноцицептивное действие препаратов, позволяющее использовать их в качестве адъювантов для анальгетиков [22]. Однако в целом эта группа средств не нашла широкого применения, так как большинство патологий, затрагивающих функционирование серотонинергической нервной системы, связано с повышением содержания эндогенного серотонина, а не его снижением; и, кроме того, при применении агонистов отмечены серьёзные нежелательные эффекты, такие как тошнота и значительное повышение уровня тревожности.

Антагонисты

Первыми открытыми веществами, блокирующими третий подтип серотониновых рецепторов, были кокаин и морфин, которые оказались способны дозозависимым образом подавлять эффекты серотонина, проявляя свойства неселективных 5-НТ₃-антагонистов [23]. Впоследствии эти данные послужили основой для создания MDL 72222 или бемесетрона — первого селективного блокатора 5-НТ₃-рецепторов. Развитие этого направления в фармакологии привело к разработке ряда новых соединений с 5-НТ₃-блокирующим действием: гранисетрон (BRL-43694), трописетрон (ICS-205 – 930), ондансетрон — препараты, нашедшие применение в клинической практике.

Также в экспериментах обнаружены и другие вещества, проявляющие свойства 5-НТ₃-блокаторов. Так, вещество DAU 6215 (итасетрон) устраняло эффекты серотонина в экспериментах на крысах. Лерисетрон был эффективен в подавлении серотонин-индуцированного рефлекса Безольда-Яриша у крыс, а также при рвоте, вызванной облучением, у собак. Выраженные антиэметические свойства наблюдались также у затосетрона при исследовании ипекакуановой рвоты у собак и у соединения FK 1052 в отношении рвоты, вызванной сульфатом меди и цисплатином, у хорьков [24]. В последние годы была показана потенциальная 5-НТ₃-антагонистическая активность вещества TZB-30878, значительно подавлявшего серотонин-индуцированную брадикардию у крыс и AS-8112, эффективно устранявшего цисплатиновую и доксорубициновую рвоту у хорьков и собак [25].

Наиболее известные 5-НТ₃-антагонисты имеют в своей основе циклические структуры, конденсированные или неконденсированные. Ондансетрон является производным карбазола, трописетрон — эфиром индолкарбоновой кислоты, гранисетрон — индазолкарбоксамидом, цилансетрон — пиридокарбазолом (рис. 2). Также известны 5-НТ₃-лиганды, относящиеся к другим структурным классам, способные устранять эффекты серотонина *in vitro* и *in vivo*. Так действуют вещество DAU 6215 — *эндо*-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окто-3-ил)-2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-карбоксамид гидрохлорид; соединения YM 060, (R)-5-[(1-метил-1Н-индол-3-ил)карбонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазола моногидрат, и YM 114, (R)-5-[(1-индолинил)карбонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазола моногидрат; вещество KB-R6933, 6-амино-5-хлоро-1-изопропил-2-(4-метил-1-пиперазинил)бензимидазола малеат; лерисетрон — 1-фенил-метил-2-пиперазинил-1Н-бензимидазола гидрохлорид.

В настоящее время активно ведётся поиск новых эффективных 5-НТ₃-блокаторов среди различных классов соединений (рис. 3). Описаны 5-НТ₃-антагонисты среди производных 3-хлорохиноксалин-2-карбоксамидов I и 2-замещенных бензоксазол карбоксамидов II [26, 27]. Проводится конструирование и направленный синтез новых 5-НТ₃-антагонистов путем модификации триптаминовых III, метоклопрамидных IV и арилпиперазиновых V производных [28]. Широко исследуются производные индола VI [29, 30], в том числе конденсированные с бицикло[3.3.1]нонановыми

и бицикло[3.2.1]октановыми каркасами VII [31], производные бензимидазола VIII, пиримидо[1,2-а]бензимидазола IX [32 – 35]. В частности, высокоактивные 5-HT₃-антагонисты найдены среди имидазо- и 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола X [36, 37]. Стоит отметить высокий интерес к представленным классам соединений и их близким аналогам не только в плане поиска антагонистов III типа серотониновых рецепторов, но и родственных 5-HT_{2A-C}-, 5-HT₇- [38 – 40] и 5-HT₆-рецепторов [41 – 43].

В то же время степень селективности по отношению к 5-HT₃-рецепторам у описанных соединений различна. Многие из них имеют высокий уровень сродства также к другим типам рецепторов: например, TZB-30878 и AS-8121 — к 5-HT_{1A} и дофаминовым D₂ и D₃ рецепторам соответственно. Это несколько изменяет концепцию современного поиска высокоселективных соединений и представления о дальнейшем использовании этих веществ в исследовательских и медицинских целях. С одной стороны изменяется специфичность антисеротонинового воздействия, но, с другой стороны, существенно расширяется спектр фармакологической активности за счет влияния на иные мишени.

Клинический потенциал 5-HT₃-антагонистов

Противорвотное действие. Основным показанием для применения 5-HT₃-антагонистов на сегодняшний день являются тошнота и рвота у пациентов, получающих цитостатическую и лучевую терапию, в онкологической практике. Эта группа средств является в данной ситуации группой выбора, значительно улучшающей качество жизни пациентов. Это высокоселективные препараты, в терапевтических дозах вызывающие достаточно полную и эффективную блокаду рецепторов и ослабление патологической симптоматики у пациентов, получающих высоко- и умеренно эметогенную терапию [44] с уровнем доказательности I (шкала Американского агентства по политике здравоохранения и научным исследованиям). Сравнение препаратов в ряде исследований не выявило принципиальных различий между тремя 5-HT₃-антагонистами первого поколения (доласетрон, гранисетрон, ондансетрон) по показателям эффективности и токсичности при лечении острой цитостатической тошноты и рвоты (уровень доказательности I) [45].

Препарат второго поколения палонсетрон по данным ряда клинических исследований показал себя более эффективным по сравнению с другими 5-HT₃-антагонистами при профилактике цитотоксической тошноты и рвоты у пациентов, получающих высоко- и умеренно эметогенную терапию при лечении рака легких и лимфомы [46, 47]. Кроме того, он оказался эффективен в борьбе с отсроченной симптоматикой, что нехарактерно для препаратов предыдущего поколения (уровень доказательности I) [44].

В продолжение антиэметического действия, в том числе и индуцированного лучевой терапией, в настоящее время экспериментально изучается возможность использования 5-HT₃-антагонистов для устранения первичной реакции на облучение, не связанного с лечебной терапией. Это раскрывает потенциальные воз-

можности использования 5-HT₃-антагонистов в области медицины катастроф [48].

Однако, несмотря на применение в клинической практике препаратов обоих поколений, полного контроля над развитием острой и в особенности отсроченной тошноты и рвоты добиться пока не удается, что создает предпосылки для поиска новых препаратов.

Антидиарейное действие. Вторым и последним зарегистрированным показанием для применения некоторых 5-HT₃-антагонистов является синдром раздражённого кишечника (СРК). Они увеличивают количество и амплитуду непропульсивных сокращений кишечника с удлинением времени пассажа кишечного содержимого, повышают абсорбцию жидкости и эффективно уменьшают секреторную диарею у пациентов с карциноидным синдромом [49].

Другим важным моментом в патофизиологии СРК является нарушение нормальной ноцицепции в виде гипералгезии или аллодинии. Эта повышенная восприимчивость к висцеральным афферентным стимулам приводит к болевому синдрому, который в значительной мере купируется 5-HT₃-блокаторами [50].

Однако, несмотря на то, что мета-анализ, включающий 29 рандомизированных исследований СРК, показал эффективность 5-HT₃-блокаторов по отношению к глобальным проявлениям синдрома [51], применение этой группы средств осложняется нежелательными эффектами. В частности, у многих пациентов они приводят к серьёзным запорам и ишемическому колиту.

На этом перечень зарегистрированных показаний к применению 5-HT₃-антагонистов в клинической практике заканчивается, однако с каждым годом появляется всё больше данных о перспективности применения 5-HT₃-антагонистов и в других областях терапии.

Алкогольная и лекарственная зависимость. Известно, что селективные 5-HT₃-антагонисты являются важными посредниками эффектов алкоголя на головной мозг [52]. В результате введения этанола в заднюю вентролатеральную область покрышки было показано, что потенцирование алкоголем 5-HT₃-рецепторов может устраняться селективными 5-HT₃-блокаторами, что, вероятно, связано с блокадой 5-HT₃-рецепторов нейронов, изменяющей высвобождение дофамина, который в свою очередь модулирует эффекты алкоголя [53]. Получены подтверждающие экспериментальные данные о выраженном влиянии ондансетрона на моделях тяжелой и среднетяжелой алкоголизации крыс [54].

Альгетическое действие. Значимой представляется роль 5-HT₃-рецепторов в ноцицепции, хотя она ещё недостаточно изучена. При этом также известно, что 5-HT₃-рецепторы принимают участие и в проведении антиноцицептивного ответа. Вероятно, механизм альгетического действия 5-HT₃-блокаторов связан с подавлением серотонинопосредованного выброса субстанции P и вовлечением в ответ нейрокининовых рецепторов (NK) на уровне афферентов. Имеются также данные о том, что 5-HT₃-рецепторы реализуют свой эффект, воздействуя на спинальные ГАМК-ергические интернейроны [55].

Между тем альгетическое действие 5-HT₃-антагонистов уже находит практическое применение при различных болевых синдромах. Положительные ре-

зультаты от применения ондансетрона, гранисетрона и трописетрона наблюдались у пациентов с фибромиалгией [56]. А в последнее время аналогичное действие доказано и для доласетрона в рамках клинического рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [57]. В настоящее время активно ведутся попытки изучения обезболивающих свойств 5-HT₃-антагонистов и при других, не связанных с фибромиалгией патологиях. Показано, что при артритах эффект от инъекции трописетрона более продолжителен, чем от инъекции местных анестетиков [58]. Болевой синдром при СРК также снимается или уменьшается после приёма 5-HT₃-блокаторов [59]. Отмечено действие ондансетрона, приводящее к уменьшению болевых ощущений при проведении инъекций [60].

Анксиолитическое действие. Отношение к анксиолитическому действию 5-HT₃-антагонистов неоднозначно. С одной стороны, было показано, что блокада 5-HT₃-рецепторов оказывает анксиолитический эффект, что подтверждается исследованиями на мышах, нокаутных по гену 5-HT₃-рецептора [61, 62]. Это подтверждается в ряде экспериментальных работ на грызунах, посвященных изучению психотропных свойств таких 5-HT₃-антагонистов как трописетрон, ондансетрон, N-n-бутилхиноксалин-2-карбоксамида [63], 9-(2-диэтиламиноэтил)-2-фенилимидазо[1,2-a]бензимидазол [64], 9-(пиперидиноэтил)-2-(4-фтор)фенилимидазо[1,2-a]бензимидазол [65]. Положительные данные получены также и в ряде клинических исследований. Так, установлено, что гранисетрон способен усиливать действие флувоксамина при лечении пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами обсессивно-компульсивных расстройств [66].

С другой стороны, наличие анксиолитического эффекта характерно не для всех 5-HT₃-антагонистов и не на всех моделях ангиогенеза. Так итасетрон, RS-42358, а в ряде случаев ондансетрон не оказывали значимого влияния на поведение животных в условиях конфликтных моделей ангиогенеза. Также отмечается летучий характер противотревожного действия ондансетрона в условиях эксперимента [67, 68] и отсутствие эффективности в ряде клинических исследований [69].

Антипсихотическое действие. Еще одним потенциальным приложением может стать антипсихотическое действие 5-HT₃-антагонистов. Считается, что 5-HT₃-передача играет существенную роль в развитии шизофрении и других когнитивных расстройств. Клинически показано положительное действие ондансетрона на выраженность негативной симптоматики у больных с хронической шизофренией [70] в качестве средства дополнительной терапии. Аналогичные клинические исследования в настоящее время проходят и для трописетрона, гранисетрона [71].

Противовоспалительное действие. Спектр биологической активности 5-HT₃-антагонистов включает также противовоспалительное действие, что показано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и подтверждается эффективностью этой группы препаратов у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом. По одной из

версий этот эффект связан с подавлением 5-HT₃-блокаторами серотонин-индуцированной выработки простагландина E₂, а также фактора некроза опухолей-альфа [72].

В пользу этой гипотезы говорит и тот факт, что достаточно высокая плотность 5-HT₃-рецепторов экспрессируется в пределах иммунной системы, где их стимуляция ведёт к активации Т-клеток и выработке ими цитокинов, в том числе имеющих провоспалительное действие. Однако на деле процесс взаимодействия серотонинергической системы с работой цитокинового каскада и функционированием лейкоцитов при воспалении, вероятно, намного более сложен, что предстоит выяснить в ходе дальнейших исследований.

К настоящему времени серотониновые рецепторы третьего подтипа изучены весьма полно, включая молекулярную структуру белкового рецепторного комплекса, особенности экспрессии, функциональные возможности в норме и патологии, сформировано представление об агонистах, антагонистах и неспецифических регуляторах их активности, часть из которых (в основном, 5-HT₃-блокаторы) используется сегодня в клинической практике. И хотя основных показаний к применению 5-HT₃-антагонистов пока всего два, в то же время постоянно появляются данные о новых свойствах, присущих этой группе средств, и доказательная база в этом отношении стремительно растёт. Это даёт стимул дальнейшим работам по изучению 5-HT₃-звена серотонинергической системы и поиску новых средств, модулирующих её функции, с возможностью их использования в будущем при лечении многих патологических состояний, которые на сегодняшний день трудно поддаются фармакологической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Färber, U. Haus, M. Späth, et al., *Scand. J. Rheumatol.*, **119**, 2 – 8 (2004).
2. B. Niesler, J. Kapeller, C. Hammer, et al., *Pharmacogenomics*, **9**(5), 501 – 504 (2008).
3. N. P. Barrera, P. Herbert, R. M. Henderson, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **102**(35), 12595 – 12600 (2005).
4. B. Niesler, *Cur. Opin. Pharmacol.*, **11**(1), 81 – 86 (2011).
5. J. Kapeller, D. Möller, F. Lasitschka, et al., *J. Comp. Neurol.*, **519**(3), 420 – 432 (2011).
6. A. Keramidas, A. J. Moorhouse, P. R. Schofield, et al., *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **86**, 161 – 204 (2004).
7. А. В. Попинако, *Компьютер. исслед. и модел.*, **3**(3), 329 – 334 (2011).
8. S. A. Monk, J. M. Williams, A. G. Hope, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **68**(9), 1787 – 1796 (2004).
9. M. R. Livesey, M. A. Cooper, T. Z. Deeb, et al., *J. Biol. Chem.*, **283**(28), 19301 – 19313 (2008).
10. P. Chameau and J. A. van Hooff, *Cell Tissue Res.*, **326**(2), 573 – 581 (2006).
11. M. C. Miquel, M. B. Emerit, A. Nosjean, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **15**, 449 – 457 (2002).
12. L. H. Tecott, A. V. Maricq, and D. Julius, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**, 1430 – 1434 (1993).
13. S. L. Kitson, *Cur. Pharm. Des.*, **13**(25), 2621 – 2637 (2007).
14. S. Katsurabayashi, H. Kubota, N. Tokutomi, et al., *Neuropharmacology*, **44**, 1022 – 1030 (2003).
15. S. Bradesi, L. Lao, P. McLean, et al., *Pain*, **130**(1 – 2), 56 – 65 (2007).
16. A. Harrell and A. Allan, *Learn. Mem.*, **10**(5), 410 – 419 (2003).

17. Y. Levkovitz, G. Arnest, S. Mendlovic, et al., *Brain Res. Bul.*, **65**(4), 291 – 295 (2005).
18. Ю. Е. Трофимова, В. М. Смирнов, Д. С. Свешников и др., *Технол. живых систем*, **8**(6), 69 – 73 (2011).
19. M. Hansen and A. Witte, *Acta Physiol. (Oxf)*, **193**(4), 311 – 323 (2008).
20. W. Müller and T. Stratz, *Scand. J. Rheumatol.*, **33**(119), 44 – 48 (2004).
21. N. Chetty, H. Irving, and I. Coupar, *Pharmacology*, **81**(2), 104 – 109 (2008).
22. M. Dukat, R. Glennon, and S. Young, *CNS Drug Rev.*, **13**(1), 1 – 20 (2007).
23. M. Wittmann, I. Peters, T. Schaaf, et al., *Anesth. Analg.*, **103**(3), 747 – 752 (2006).
24. H. Nakayama, H. Yamakuni, M. Higaki, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, **98**, 396 – 403 (2005).
25. T. Yoshikawa, N. Yoshida, M. Oka, *Br. J. Pharmacol.*, **133**, 253 – 260 (2001).
26. R. Manesh, R. V. Perumal, P. V. Pandi, *Biol. Pharm. Bul.*, **27**(9), 1403 – 1405 (2004).
27. Z. Yang, D. J. Fairfax, J. H. Maeng, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **20**(22), 6538 – 6541 (2010).
28. О. Н. Зефирова, Н. С. Зефиоров, *Успехи химии*, **70**(4), 382 – 407 (2001).
29. К. Ф. Суздальев, А. А. Спасов, Д. С. Яковлев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(3), 3 – 7 (2013).
30. A. A. Spasov, D. S. Yakovlev, K. F. Suzdalev, et al., *Pharm. Chem. J.*, **46**(10), 584 – 590 (2013).
31. O. N. Zefirova, T. Yu. Baranova, K. A. Lyssenko, et al., *Mendeleev Commun.*, **22**(2), 75 – 77 (2012).
32. A. A. Spasov, M. V. Chernikov, D. S. Yakovlev, et al., *Pharm. Chem. J.*, **40**(11), 603 – 606 (2006).
33. V. A. Anisimova, I. E. Tolpygin, A. A. Spasov, et al., *Pharm. Chem. J.*, **40**(6), 325 – 330 (2012).
34. Патент РФ 2438669, *Бюл. изобрет.*, № 1 (2012).
35. Д. С. Яковлев, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Волгоград (2007).
36. V. A. Anisimova, A. A. Spasov, I. E. Tolpygin, et al., *Pharm. Chem. J.*, **44**(7), 345 – 351 (2010).
37. V. A. Anisimova, A. A. Spasov, I. E. Tolpygin, et al., *Pharm. Chem. J.*, **44**(5), 241 – 244 (2010).
38. А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, В. М. Кисиль и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(1), 13 – 20 (2013).
39. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов и др. *Хим.-фарм. журн.*, **46**(9), 6 – 10 (2012).
40. Патент РФ 2465901, *Бюл. изобрет.*, № 31 (2012).
41. А. В. Иващенко, Е. С. Головина, М. Г. Кадиева и др. *Хим.-фарм. журн.*, **46**(5), 14 – 24 (2012).
42. А. В. Иващенко, Е. С. Головина, М. Г. Кадиева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(6), 14 – 22 (2012).
43. А. В. Иващенко, Е. С. Головина, М. Г. Кадиева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(7), 19 – 23 (2012).
44. R. Gralla, M. Lichinitser, S. Van Der Vegt, et al., *An. Oncol.*, **14**(10), 1570 – 1577 (2003).
45. A. Del Giglio, H. Soares, C. Caparroz, et al., *Cancer*, **89**, 2301 – 2308 (2000).
46. C. Craver, J. Gayle, S. Balu, et al., *Med Econ.*, **14**(3), 341 – 349 (2011).
47. H. T. Hatoum, S. J. Lin, D. Buchner, *Support Care Cancer*, **20**(5), 941 – 949 (2011).
48. В. И. Легеца, А. Б. Селезнев, И. С. Драчев, *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*, № 2, 93 – 97 (2011).
49. R. C. Spiller, *Cur. Opin. Pharmacol.*, **11**(1), 68 – 74 (2011).
50. T. Hirata, T. Funatsu, Y. Keto, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, **106**, 264 – 270 (2008).
51. A. C. Ford, L. J. Brandt, C. Young, et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **104**(7), 1831 – 1843 (2009).
52. Z. M. Ding, S. M. Oster, S. R. Hall, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **216**(2), 245 – 255 (2011).
53. Z. M. Ding, S. M. Oster, S. R. Hauser, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **340**(1), 202 – 209 (2012).
54. W. J. Lynch, C. Bond, F. J. Breslin, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **217**(1), 3 – 12 (2011).
55. Z. Song, B. A. Meyerson, B. Linderoth, *Pain*, **152**(7), 1666 – 1673 (2011).
56. M. Späth, T. Stratz, G. Neeck, et al., *Scand. J. Rheumatol.*, **33**(4), 267 – 270 (2004).
57. P. Vergne-Salle, C. Dufayet-Lombard, C. Bonnet, et al., *Eur. J. Pain.*, **15**(5), 509 – 514 (2011).
58. T. Stratz and W. Muller, *Schmerz*, **17**(3), 200 – 203 (2003).
59. M. D. Crowell, *Am. J. Manag. Care.*, № 7, 252 – 260 (2001).
60. H. Zahedi, A. Maleki, and G. Rostami, *Acta. Med. Iran.*, **50**(4), 239 – 243 (2012).
61. S. Bhamagar, N. Nowak, L. Babich, et al., *Behav. Brain Res.*, № 153, 527 – 535 (2004).
62. S. P. Kelley, A. M. Bratt, and C. W. Hodge, *Eur. J. Pharmacol.*, № 461, 19 – 25 (2003).
63. B. Kumar, A. Jindal, D. K. Pandey, et al., *Indian J. Exp. Biol.*, **50**(9), 625 – 632 (2012).
64. M. V. Chernikov, A. A. Spasov, and V. A. Anisimova, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **15**(Supp. 2), 147 – 148 (2005).
65. D. Yakovlev, N. Kolobrodova, A. Spasov, et al., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **21**(Supp. 2), 147 (2011).
66. N. Askari, M. Moin, M. Sanati, et al., *CNS Drugs*, **26**(10), 883 – 892 (2012).
67. E. Nowakowska, A. Chodera, K. Kus, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **59**(4), 935 – 938 (1998).
68. D. S. Yakovlev, N. A. Kolobrodova, A. A. Spasov, et al., *Proceed. 17th Multidisciplinary International Conference on Neuroscience and Biological Psychiatry "Stress and Behavior"*, St. Petersburg (2012), pp. 22 – 23.
69. T. Hoşten, M. Solak, L. Elemen, et al., *Anaesth. Intensive Care*, **39**(4), 640 – 645 (2011).
70. S. Akhondzadeh, N. Mohammadi, M. Noroozian, et al., *Schizophr. Res.*, **107**(2 – 3), 206 – 212 (2009).
71. M. R. Khodaie-Ardakani, S. Seddighi, A. Modabbernia, et al., *J. Psychiatr. Res.*, **47**(4), 472 – 478 (2013).
72. N. Maleki-Dizaji, T. Eteraf-Oskouei, A. Fakhrijou, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **10**(9), 1010 – 1016 (2010).

Поступила 20.05.13

5-HT₃ RECEPTORS — A TARGET FOR BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS (A REVIEW)

A. A. Spasov and D. S. Yakovlev

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Serotonin receptors of the third type (5-HT₃ receptors) represent the family of cys-loop ligand-gated ion channels, which has been intensively studied for the past 40 years. To the present, the structure of the basic prototype of 3A-homomeric receptor is known in detail. There is evidence of the existence and functional activity of heteromeric pentamers. Numerous 5-HT₃ receptor ligands have been studied and described. These investigations are continued because of their high pharmacological potential. Along with the use of 5-HT₃-antagonists for the treatment of various pathological states including nausea, vomiting of different genesis, and irritable bowel syndrome, there is growing evidence for good prospects of their new applications, especially as anxiolytics, antipsychotics, analgesics, anti-addiction and anti-inflammatory agents. This review summarizes data on the structural and functional properties of 5-HT₃-receptor and its ligands, and generalizes most significant prospects for their use in clinical and experimental pharmacology.

Keywords 5-HT₃-receptor, serotonin, 5-HT₃ ligands, 5-HT₃ antagonists