

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Успенская Ю.А.

Красноярский государственный аграрный университет, Красноярск, Россия

Аннотация: *Статья отражает современное состояние исследований в области серотонинергической регуляции физиологической активности органов и тканей, в том числе об участии серотонина в регуляции процессов кроветворения.*

Ключевые слова: *серотонин, нейротрансмиттер, модулятор, ГТФ-сопряженные механизмы, ионные каналы, вторичные посредники, серотониновые рецепторы, кроветворение, пролиферация.*

SEROTONINERGIC REGULATION OF ORGANS AND TISSUES PHYSIOLOGICAL ACTIVITY

Uspenskaya Yu.A.

Krasnoyarsk state agrarian university, Krasnoyarsk, Russia

Abstract: *The article represents the current state of research in the field of serotonergic regulation of organs and tissues physiological activity, including the involvement of serotonin in the regulation of hematopoiesis.*

Key words: *serotonin, neurotransmitter, modulator, GTP-associated mechanisms, ion channels, secondary messenger, serotonin receptors, hematopoiesis, proliferation.*

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин, широко распространенный в природе биогенный моноамин, является мощным регулятором биохимических процессов и функций организма. Серотонин выполняет роль нейротрансмиттера, непосредственно участвуя в передаче нервных импульсов, и модулятора, влияя на возбудимость нервных клеток и их чувствительность к другим медиаторам [1].

Считается установленным, что на периферии серотонин выполняет роль как тканевого гормона, так и нейромедиатора [1]. Он принимает участие в контроле функций пищеварительного тракта, являясь физиологическим стимулятором моторики желудочно-кишечного тракта, а также матки, бронхов и других гладкомышечных органов [2].

Амин оказывает сложное и многообразное действие на сердечно-сосудистую систему. В одних ситуациях серотонин проявляет свойства мощного вазоконстриктора, в других случаях, наоборот, расширяет сосуды и может вызывать как повышение, так и снижение артериального давления [3].

5-гидрокситриптамин участвует в свертывании крови, обладая способностью укорачивать время кровотечения, повышать количество тромбоцитов в периферической крови и усиливать их агрегацию [1].

Серотонин выступает в качестве важного фактора температурного гомеостаза организма, стимулируя процессы теплоотдачи и угнетая процессы теплопродукции [4].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о важной роли серотонина в регуляции эндокринной системы [5]. Показано, что амин способствует выделению либеринов, увеличивает образование кортикостероидов, стимулирует секрецию гормона роста, пролактина, контролирует образование и выделение глюкокортикоидов и минералокортикоидов, участвует в регуляции функции щитовидной железы. При этом регулирующие эффекты серотонина осуществляются в общей системе взаимодействия центральных и периферических нейрогуморальных механизмов, направленных на поддержание местного и общего гомеостаза организма.

В настоящее время установлено влияние серотонина на иммунные процессы [6]. Показано, что повышение уровня амина в организме приводит к угнетению иммунного ответа, что обусловлено перераспределением лимфоидных клеток, супрессирующих Ig M- и Ig G-реакции.

Серотонин участвует в механизмах повышения радиорезистентности организма. Повышение биогенным амином устойчивости животных к гипоксии и ионизирующему излучению свидетельствует об его участии в механизмах приспособительных реакций организма к экстремальным воздействиям.

В основе защитного действия серотонина важная роль принадлежит его способности ингибировать свободнорадикальные процессы перекисного окисления липидов в биомембранах [1].

Серотонин является одним из медиаторов в центральной нервной системе и, освобождаясь в нервных окончаниях, служит посредником между нервным импульсом и внутриклеточными процессами регуляции, реализуя свое действие через ГТФ-сопряженные механизмы [1]. Конечным итогом действия серотонина на клетку является либо открывание ионных каналов (соединение серотонина с рецептором приводит к активации ГТФ-связывающего белка (G-белка), и одна из субъединиц этого белка непосредственно связывается с каналом, вызывая его открывание), либо к включению механизма вторичных посредников (цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфата, Ca^{2+} и др.), приводящего к фосфорилированию белков с помощью протеинкиназ, что активирует ферменты и вызывает физиологическую реакцию.

Наряду с выполнением медиаторной функции, серотонин, проникая в клетку или синтезируясь в ней, может воздействовать на разнообразные биохимические процессы, не связанные с его медиаторной функцией, осуществляя роль модулятора внутриклеточного метаболизма, а в ряде случаев и гормона. Предполагается, что такие немедиаторные функции особенно важны в безнервных тканях.

Имеются данные об участии серотонина в окислительно-восстановительных процессах, лежащих в основе биоэнергетических процессов в организме [1]. Влияние серотонина на окислительное фосфорилирование связано преимущественно с торможением фосфорилирующего и разобщенного дыхания митохондрий при окислении НАД-зависимых субстратов.

Серотонин принимает участие в регуляции биосинтеза пиридиновых коферментов и их трансформации в восстановленную и окисленную формы, регулирует проницаемость мембран для нуклеотидов, оказывает влияние на перемещение ионов.

Нейротрансмиттеры, в том числе серотонин, вовлечены в модуляцию кальциевых каналов нервных и гладкомышечных клеток [7]. Серотонин вызывает изменение проницаемости плазматических мембран клеток для кальция и усиливает поступление его в цитоплазму, открывая ионные каналы, а также стимулирует высвобождение этого катиона из внутриклеточных мембранных образований. В результате этого амин повышает концентрацию ионизированного кальция и обеспечивает функциональную активность чувствительных к нему нервной ткани и гладкой мускулатуры.

Известно, что серотонин участвует в регуляции размножения клеток млекопитающих. Так, в монослойной культуре мышинных и человеческих фибробластов серотонин в физиологической концентрации (10^{-7} М) стимулирует пролиферацию покоящихся клеток и синтез ДНК, тогда как активно пролиферирующие клетки не чувствительны к амину. При культивировании гладкомышечных клеток, полученных из аорты крупного рогатого скота, серотонин в концентрациях от 10^{-9} до 10^{-5} М в стационарной фазе роста вызывает усиление клеточной пролиферации. Ингибирование синтеза серотонина приводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов, а добавление 5-гидрокситриптофана, предшественника серотонина, отменяет этот процесс [8].

Доказано участие серотонина в регуляции клеточного деления в период эмбрионального развития животных. Уже на самых ранних этапах эмбриогенеза (гастрюляция) серотонин играет роль пускового фактора деления клеток.

Несмотря на появляющиеся в литературе данные об участии серотонина в регуляции процессов кроветворения, остаются невыясненными многие аспекты данного направления. Нами установлено, что вещество нейротрансмиттерной природы серотонин оказывает ингибирующее влияние на колоние- (КОС) и кластерообразующую способность (КЛОС) гемопоэтических клеток мышей в концентрациях от 10^{-9} до 10^{-7} М. При подсчете относительного количества гемопоэтических клеток с морфологическими признаками апоптоза было выявлено, что с увеличением концентрации биогенного амина значительно увеличивалось количество клеток в состоянии апоптоза.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о разнонаправленном влиянии серотонина на пролиферативные процессы. Так, показано, что экзогенный серотонин увеличивает содержание и пролиферативную активность КОЕ-С₉ и КОЕ-С₁₂ в организме летально облученных мышей, действуя

непосредственно через серотониновые рецепторы, находящиеся на стволовых клетках. Кроме того, внутриклеточный серотонин является одним из факторов, регулирующих эритропоэз и стимулирующих регенерацию печени [9]. При введении мышам серотонина в физиологических дозах наблюдается усиление эритропоэза и стимуляция пролиферации клеток в регенерирующей после частичной эктомии печени.

В пользу участия серотонина в процессах кроветворения свидетельствуют данные о возникновении анемии у животных, которые не получали с пищей триптофан, являющийся предшественником амина.

Существуют данные и об ингибирующем влиянии серотонина на пролиферативные процессы. Такое разнонаправленное действие амина объясняется неоднородностью серотониновых рецепторов. В настоящее время идентифицировано по крайней мере 14 различных подтипов серотониновых рецепторов, которые объединяются в 7 семейств (5-НТ₁–5-НТ₇) [10].

Эффекты серотонина через 5-НТ₁-рецепторы опосредуются аденилатциклазой, реализация действия серотонина через 5-НТ₂ и 5-НТ₃-рецепторы связана с механизмом входа Ca²⁺ [10].

Широкое участие серотонина в деятельности многих систем организма обусловлено его влиянием на содержание циклических нуклеотидов, являющихся универсальными регуляторами внутриклеточных процессов. Серотонин вызывает активацию аденилатциклазы и повышение внутриклеточного содержания цАМФ [11]. Являясь лигандом ГТФ-сопряженных рецепторов, серотонин, регулируя активность аденилатциклазы, где синтезируется цАМФ, участвует в сигнальной передаче в мембранах, стимулирует или ингибирует различные эффекты ферментов и ионных каналов [1, 11]. Такой путь реализации биологического действия амина представляется весьма существенным, поскольку именно циклические нуклеотиды играют роль во внутриклеточной регуляции метаболизма.

Представленные данные позволяют утверждать, что серотонин является одним из физиологически высокоактивных эндогенных соединений и в качестве нейромедиатора принимает участие в регуляции гомеостатических реакций организма.

Литература

1. Berger, M. The expanded biology of serotonin / M. Berger, J.A. Gray, B.L. Roth // *Annu. Rev. Med.* – 2009. – V. 60. – P. 355-366.
2. Mawe, G.M. Serotonin signaling in the gastrointestinal tract: functions, dysfunctions, and therapeutic targets / G.M. Mawe, J.M. Hoffman // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – V. 10 (8). – P. 473-486.
3. Watts, S.W. Serotonin and blood pressure regulation / S.W. Watts, S.F. Morrison, R.P. Davis, S.M. Barman // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – V. 64 (2). – P. 359-388.
4. Serotonin and dopamine protect from hypothermia/rewarming damage through

the CBS/ H₂S pathway / F. Talaei, H.R. Bouma, A.C. van der Graaf et al. // PLoS One. – 2011. – V. 6 (7). – P. e22568.

5. Benton, J.L. Hormonal and synaptic influences of serotonin on adult neurogenesis / J.L. Benton, E.M. Goergen, S.C. Rogan, B.S. Beltz // Gen. Comp. Endocrinol. – 2008. – V. 158 (2). – P. 183-190.

6. Serotonergic chemosensory neurons modify the *C. elegans* immune response by regulating G-protein signaling in epithelial cells / A. Anderson, H. Laurenson-Schafer, F.A. Partridge et al. // PLoS Pathog. – 2013. – V. 9 (12). – P. e1003787.

7. Berumen, L.C. Serotonin receptors in hippocampus / L.C. Berumen, A. Rodríguez, R. Mileli, G. García-Alcocer // Scientific World Journal. – 2012. – V. 2012. – P. 823493.

8. 5-Hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo / T. Müller, T. Dürk, B. Blumenthal et al. // PLoS One. – 2009. – V. 4 (7). – P. e6453.

9. Ineffective erythropoiesis with reduced red blood cell survival in serotonin-deficient mice / P. Amireault, S. Hatia, E. Bayard et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – V. 108. – P. 13141-13146.

10. Nichols, D.E. Serotonin receptors / D.E. Nichols, C.D. Nichols // Chem. Rev. – 2008. – V. 108. – P. 1614-1641.

11. Daubert, E.A. Serotonin: a regulator of neuronal morphology and circuitry / E.A. Daubert, B.G. Condron // Trends Neurosci. – 2010. – V. 33 (9). – P. 424-434.