

УДК 616.33/34-092

Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта

Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Role of serotonin in physiology and diseases of gastro-intestinal tract

E.F. Barinov, O.N. Sulayeva

M. Gorky Donetsk National Medical University

Цель обзора. Проанализировать информацию, опубликованную в научной литературе, о роли серотонина в регуляции структурного гомеостаза органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), реализации компенсаторно-приспособительных и патологических процессов при ulcerogenesis в гастродуоденальной зоне.

Основные положения. Основным источником серотонина в организме являются энтерохромаффинные клетки и интрамуральные нейроны ЖКТ. При анализе патогенеза atopических/аллергических заболеваний важно учитывать также тучные клетки, освобождающие серотонин.

Секретируемый серотонин накапливается в тромбоцитах и освобождается при агрегации. Это определяет его участие в патогенезе заболеваний, связанных с нарушением моторики, микроциркуляции, воспалением и дизрегенерацией.

Авторы обсуждают рецепторспецифическое влияние серотонина на гистогематические барьеры ЖКТ, синаптическую передачу, регуляцию локальной и системной афферентации, моторику желудка и кишки, а также участие защитных механизмов. Показана иммуномодулирующая роль серотонина, реализуемая путем модуляции цитокиновой секреции дендритных клеток и лимфоцитов.

Ключевые слова: серотонин, желудочно-кишечный тракт.

The aim of review. To analyze the information published in scientific literature on a role of serotonin in regulation of structural homeostasis of *gastro-intestinal tract* (GIT) organs, realizations of compensatory-adaptive and pathological processes at ulcerogenesis in gastroduodenal zone.

Original positions. Enterochromaffin cells and intramural neurons of GIT are main source of serotonin in the body. At analysis of pathogenesis of atopic/allergic diseases it is important to take into account mast cells releasing serotonin as well.

The secreted serotonin is accumulated in platelets and released at aggregation. It determines its involvement in pathogenesis of the diseases related to disorders of motility, microcirculation, inflammation and disregeneration.

Authors discuss receptor-specific effects of serotonin on blood-tissue barriers of GIT, synaptic transmission, regulation of local and systemic afferentation, motility of the stomach and intestine, and mechanisms of defense. Immunomodulating role of serotonin realized by modulation of cytokine secretion of dendritic cells and lymphocytes is demonstrated.

Key words: serotonin, gastro-intestinal tract.

Баринов Эдуард Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета. Контактная информация: barinoff@dsmu.edu.ua; 83003, Донецк, пр. Ильича, 16, Донецкий национальный медицинский университет 83003 Ukraine, Donetsk, Ilyicha ave., 16, M. Gorky Donetsk National Medical University

Сулаева Оксана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета. Контактная информация: oksanahistology@gmail.com; 83003, Донецк, пр. Ильича, 16, Донецкий национальный медицинский университет 83003 Ukraine, Donetsk, Ilyicha ave., 16, M. Gorky Donetsk National Medical University

Распространенность заболеваний органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и неудовлетворительные результаты лечения [1, 4] определяют актуальность фундаментальных исследований в гастроэнтерологии и являются одной из насущных проблем современной медицины. Более 60–70% населения страдает различными заболеваниями ЖКТ, 13–17% из них нуждается в госпитализации, в ряде случаев болезни пищеварительной системы сопровождаются развитием серьезных осложнений, требуя urgentной помощи и выполнения инвалидизирующих операций [5].

Необходимо отметить, что большинство воспалительных заболеваний органов ЖКТ связано с нарушением функционирования иннервационного аппарата, в частности интрамуральных ганглиев, и локальной энтерохромаффинной системы гуморальной регуляции [7, 8]. Важным элементом этих органо-ассоциированных систем является серотонин. На сегодня доказана роль данного регулятора в патогенезе болезни Крона, неспецифического язвенного колита, *синдрома раздраженной кишки* (СРК), *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и пр. [4, 5, 8, 32]. Однако лишь единичные работы затрагивают участие серотонин-медируемых механизмов в патогенезе язвенной болезни, хотя ее развитие во многом связывают с перестройкой локальной системы регуляции, адекватность которой зависит от состояния *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) [2, 16, 17, 19]. Важно также установить роль указанного регулятора в реализации компенсаторно-приспособительных и патологических процессов при *ульцерогенезе* в гастродуоденальной зоне. Этот мотив и определил цель настоящего обзора.

Серотонин (*5-гидрокситриптофан* – 5-НТ) используется для регуляции и сигнализации как в мозге, так и в висцеральных системах органов. Например, в мозге серотонинергические нейроны расположены в ядрах срединного шва. Нисходящие проекции из ядер шва влияют на спинной мозг и ствол мозга, где вовлекаются в центральную регуляцию боли и патологического болевого синдрома [20, 21, 24]. В отличие от этого восходящие проекции направлены в зоны с интегративной функцией, вовлекаемые в регуляцию настроения, сна, полового и пищевого поведения, во многом определяя общее качество жизни. Однако большая часть серотонина образуется за пределами ЦНС, где он является важным нейротрансммитером, гормоном и межклеточным мессенджером [25].

Источником синтеза серотонина в висцеральных органах являются тучные клетки, базофилы крови, энтерохромаффинные клетки и нейроны ЖКТ [21–23]. Причем 60–90% серотонина в организме человека продуцируется в ЖКТ, а

более 90% серотонина ЖКТ секретируется энтерохромаффинными клетками [33]. При анализе патогенеза атопических/аллергических заболеваний важно учитывать также тучные клетки, освобождающие серотонин после связи аллергенов с IgE [29]. Секретируемый серотонин накапливается в тромбоцитах и освобождается при агрегации. Закономерно, что уровень данного амина резко повышается при стимуляции агрегационной активности тромбоцитов и при воспалении [20, 25].

Серотонин играет важную роль в регуляции моторики ЖКТ, секреции соляной кислоты, транспорте хлора в эпителии *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), секреции бикарбонатов в ней. Кроме того, серотонин является вазоактивным агентом, проагрегантом и мощным иммуномодулятором [12, 13]. 5-НТ может регулировать в лейкоцитах такие процессы, как миграция, фагоцитоз, секреция цитокинов [15]. В ДПК при действии пептических факторов (кислоты, желчи, ферментов) отмечается увеличение продукции серотонина, обеспечивающего острый секретогенный эффект и усиление моторики [3, 6, 7]. Вместе с тем мало изучена роль 5-НТ в патогенезе *ульцерогенеза* и осложнений язвенной болезни желудка и ДПК [24]. Во многом анализ механизмов указанного феномена затруднен многофакторностью регуляции синтеза и секреции серотонина, широким спектром клеток-мишеней и многочисленными рецепторами к 5-НТ, сопряженностью с системой свертывания крови и реализацией острого воспалительного ответа организма на повреждение [31, 33, 41].

Источники и механизмы продукции серотонина в ЖКТ

Плазменный уровень 5-НТ зависит от ряда параметров: доступности субстрата для синтеза 5-НТ, скорости синтеза и интенсивности секреции последнего, выраженности его деградации и утилизации тромбоцитами, освобождения из тромбоцитов при их стимуляции [23, 30]. Эффекты серотонина могут изменяться за счет комбинации разных типов рецепторов и их десенситизации [9, 10, 15].

Субстратом для синтеза 5-НТ является аминокислота триптофан, концентрация которой может снижаться при ряде патологических состояний, например при травме, респираторном дистресс-синдроме у взрослых, аутоиммунных заболеваниях, а также при активации *индоламин 2, 3-диоксигеназы* (IDO) [37]. Усиление активности последней не только ограничивает уровень серотонина, но и влияет на сопряженную с 5-НТ функциональную систему холинергической регуляции [27, 28, 31]. Так, усиление деградации триптофана ведет к повышению уровня кинуре-

ниновой кислоты, которая является антагонистом центральных и периферических никотиновых холинорецепторов. Таким образом, снижение уровня триптофана за счет активации IDO ведет к параллельному снижению содержания 5-НТ и эффектов *ацетилхолина* (АХ), опосредованных стимуляцией никотиновых (Na7) холинорецепторов [9]. Экспериментальные исследования подтвердили данное положение, показав, что повышение уровня кинурениновой кислоты сопровождается снижением сигнализации через Na7 тип холинорецепторов в мозге мышей и отражается на характеристиках воспалительного ответа [28].

В ЖКТ 5-НТ синтезируется энтерохромаффинными клетками, энтеральными нейронами и освобождается из циркулирующих тромбоцитов [4, 5]. Серотонин синтезируется через активацию двух разных *триптофангидроксилаз* – TrH1 и TrH2, которые найдены соответственно в эндокринных клетках и нейронах [30, 37]. В зоне воспаления активация тромбоцитов с участием фактора активации тромбоцитов, компонента системы комплемента – анафилакسينа C_{5a} и IgE-содержащих иммунных комплексов сопровождается агрегацией тромбоцитов и освобождением 5-НТ. C_{5a} также активирует тучные клетки и освобождение из них 5-НТ [26].

В эндокринных ЕС-клетках, часть которых представлена открытым типом, стимулятором продукции серотонина является снижение люминального рН [35]. Этот механизм лежит в основе защитного эффекта серотонина в условиях повышенной секреции HCl, поскольку усиление его продукции сопровождается включением моторного рефлекса, ускоряющего эвакуацию, усилением секреции слизи и бикарбонатов [19, 22, 26]. Последний эффект обусловлен повышением уровня цитоплазматического цАМФ через 5-НТ₄ рецепторы [10, 16]. Результатом включения системы сигнализации является усиление интестинальной секреции хлора и бикарбонатов, хотя не менее важной мишенью серотонина в плазмолемме энтероцитов служит Na⁺–Ca²⁺-обменник. Интересно, что данный эффект 5-НТ аналогичен таковому для карбахола, что подтверждает синергичность функционирования АХ и 5-НТ в ЖКТ. Отчасти это связано с наличием на ЕС-клетках мускариновых и никотиновых холинорецепторов, стимуляция которых вызывает повышение освобождения 5-НТ из эндокринных клеток. Соответственно активация парасимпатических нейронов повышает плазменную концентрацию свободного 5-НТ.

И наконец, важнейшим фактором, стимулирующим выработку серотонина в ЕС-клетках, является утрата их контактов с нервными окончаниями. В этом отношении нужно отметить, что контакты «ЕС-клетки – нервные окончания» (как афферентные, так и эфферентные), в отличие от нейромышечных синапсов, – нестабильны. Их

высокая лабильность определяется выраженной кинетикой клеток эпителия кишки и желудка и связана с постоянной миграцией клеток. Усиление секреции 5-НТ при потере контакта с нервными окончаниями считают компенсаторным механизмом, поскольку серотонин стимулирует рост нервных волокон и восстановление иннервации [14]. Следствием освобождения 5-НТ из эндокринных клеток интестинальной *слизистой оболочки* (СО) является активация 5-НТ рецепторов на афферентах вагуса, чем обеспечивается гибкая система реципрокных отношений между АХ и 5-НТ.

Помимо ЕС-клеток, важным источником серотонина в ЖКТ служат серотонинергические интрамуральные нейроны. Они составляют лишь малую часть от общего числа интрамуральных нейронов ЖКТ, однако этот вид клеток дивергентно иннервирует другие нейроны интрамуральных сплетений [11]. Большая их часть представлена холинергическими нейронами, которые формируют многочисленные синаптические связи далеко от тела нейрона. Обилие холинергических синапсов в стенке ЖКТ, в которых происходит освобождение АХ (например, при стимуляции 5-НТ₄ рецепторов), определяет важную роль серотонина в синхронизации моторики разных отделов ЖКТ [11]. Вероятно, этим объясняется высокая эффективность использования агонистов 5-НТ рецепторов в терапии ГЭРБ, СРК и пр. [29]

Не менее важным фактором является скорость инактивации активного 5-НТ. Классическая петля обратной связи в парасимпатическом отделе нервной системы строится на механизмах фермент-медируемого катаболизма сигнальной молекулы. Так, серотонин катаболизируется с помощью моноаминоксидазы, а в кишке – с помощью трансфераз и других ферментов [7, 8, 10]. Но все эти ферменты являются внутриклеточными молекулами, которые не вовлекаются в завершение серотонин-медируемых сигнальных событий [21]. В основном инактивация серотонина происходит за счет захвата его клетками с помощью транспортеров, причем этот обратный захват характерен как для клеток, секретирующих серотонин, так и для соседних клеток, например энтероцитов [21, 26]. Установлена также возможность утилизации 5-НТ в моноцитах, макрофагах, *дендритных клетках* (ДК) и лимфоцитах через активацию системы захвата 5-НТ, реализуемую за счет *транспортера обратного захвата серотонина* (SERT).

Приведенные данные о нарушении метаболизма и эффектов 5-НТ в ЖКТ при ряде заболеваний требуют более детального анализа механизмов его влияния.

Мишени и эффекты серотонина в ЖКТ

Нарушение метаболизма серотонина показано при различных воспалительных заболеваниях ЖКТ. Например, при нелеченной целиакии в ДПК отмечено увеличение количества ЕС-клеток и значимое повышение уровня плазменного серотонина [15]. Причем пики подъема уровня серотонина коррелировали с приступами диспепсии, подтверждая роль указанного гормона в патогенезе и клинической манифестации данной патологии. При язвенном колите выявлено снижение количества ЕС-клеток, уровня серотонина в СО и мРНК, кодирующей TrH-1 и SERT, при значимом снижении иммунореактивности SERT [18]. Противоположная ситуация – повышение иммунореактивности, особенно в нейронах межмышечного сплетения, отмечено при болезни Крона [34]. При диарейной форме СПК установили нарушение экспрессии мРНК серотонина в СО, TrH1 и SERT. Показана зависимость между формой СПК и уровнем серотонина – снижение содержания серотонина и ферментов его обмена при форме, сопряженной с запорами, и повышение – при диарейной форме [17]. Приведенные факты, однако, не приближают к пониманию патогенетических механизмов развития разных вариантов патологии ЖКТ. И при решении данного вопроса невозможно обойтись без анализа механизмов влияния 5-НТ на разнообразные мишени в слизистой оболочке.

Мишенями серотонина в ЖКТ являются:

- покровный эпителий – энтероциты, которые экспрессируют рецепторы к 5-НТ на базолатеральной поверхности [20];
- нервные окончания экстрамуральных нервов, обеспечивающих передачу сенсорной информации в ЦНС. Усиление их стимуляции связывают с ощущениями тошноты и дискомфорта [19];
- проекции афферентов интрамуральных нервов в СО (IPANs), формирующие прямые связи с ЕС-клетками, что обеспечивает включение защитных рефлексов [8];
- афференты подслизистого интрамурального сплетения, которые инициируют перистальтику и секреторный рефлекс. Раздражение серотонином первичных афферентов вызывает активацию внутренних нейронов и стимуляцию перистальтического рефлекса [11];
- афференты интрамуральных нейронов в мышечной оболочке, которые инициируют выраженные сокращения. Серотонин, секретируемый нейронами межмышечного сплетения, регулирует быструю и медленную возбуждающую трансмиссию и вовлекается в регуляцию моторики ЖКТ [8, 16];
- холинергические нейроны (тела и афференты) преимущественно межмышечного сплетения.

Их стимуляция серотонином вызывает усиление нейромышечной холинергической передачи [11];

– гладкие миоциты мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочки [13];

– гладкие миоциты сосудов слизистой и подслизистой, реализующие вазоактивные свойства серотонина [11];

– лейкоциты периферической крови и клетки, формирующие *кишечник-ассоциированную лимфоидную ткань* (КАЛТ) [12, 22].

Благодаря такому многообразию мишеней серотонин в ЖКТ функционирует не только как нейротрансмиттер, но и как паракринный мессенджер, определяющий межклеточные и межклеточные кооперации в СО, а также реализацию компенсаторно-приспособительных реакций. Рядом авторов серотонин рассматривается как фактор роста, поскольку он усиливает пролиферацию клеток в кишечных криптах. В онтогенезе серотонин стимулирует развитие интрамуральных нейронов, а в постнатальном периоде повышает выживание нейронов и их пластичность за счет стимуляции 5-НТ₄ рецепторов. Необходимо отметить, что серотонин присутствует в нейронах и ЕС-клетках на самых ранних стадиях развития ЖКТ [14]. В связи с этим предполагается, что экспрессия серотонина определяет численность и типы нейронов, а также особенности ДЭС слизистой оболочки кишки в будущем. За счет поддержания жизнеспособности нейронов серотонин поддерживает устойчивость интрамуральной системы нейронов к действию экстремальных факторов и препятствует старению.

Таким образом, в ЖКТ 5-НТ оказывает разнообразное влияние на интрамуральные нейроны, внешние афференты, энтероциты, систему кровотока и гладкомышечные клетки, что обусловлено экспрессией разных 5-НТ рецепторов, регулирующих подвижность, сосудистый тонус, секрецию и восходящий поток афферентации в ЦНС.

Рецепторы серотонина в ЖКТ

Широкий спектр 5-НТ-медируемых эффектов связан с индивидуальной экспрессией разных классов G-белок-связанных и ионотропных рецепторов (5-НТР). 5-НТР₁ и 5-НТР₂ классы включают как минимум пять (5-НТР_{1A}, 5-НТР_{1B}, 5-НТР_{1D}, 5-НТР_{1E} и 5-НТР_{1F}) и три (5-НТР_{2A}, 5-НТР_{2B} и 5-НТР_{2C}) типа G-белок-связанных рецепторов. Большинство из них ассоциированы с G_{1/0} и G_q белками. 5-НТР₃ являются лиганд-связанными катионными каналами, которые вызывают деполяризацию плазмолеммы за счет активации Na⁺ и K⁺ потоков [7]. 5-НТР₄, 5-НТР₆ и 5-НТР₇ связаны с G_s белком, медирующим стимуляцию аденилатциклазы [24].

Уникальное распределение рецепторов серотонина в структурах ЖКТ открывает возможности

Спектр модуляторов рецепторов серотонина,
используемых в гастроэнтерологической практике в настоящее время

Класс	Представители	Эффекты	Клиническое применение
Антагонисты 5-HT ₃	Ondansetron	Снижение транзита по тонкой кишке	СРК с доминированием диареи
	Granisetron	Снижение секреции	
	Alosetron	Снижение тонуса толстой кишки	
	Cilansetron	Снижение ответа толстой кишки на прием пищи Снижение транзита по толстой кишке	
Агонисты 5-HT ₃	МКС-733	Ускорение транзита по кишке Стимуляция кишечной фазы пищеварения	Запоры
Агонисты 5-HT ₄	Tegaserode	Ускоряет эвакуацию из желудка	СРК с запорами
	Prucalopride	Повышает желудочную аккомодацию	Хронические запоры
	Renzapride	Ускоряет транзит по кишке	Функциональная диспепсия
	Cisapride	Снижает висцеральную чувствительность	Гастропарез
Агонисты 5-HT ₁	Sumatriptan	Усиливает аккомодацию желудка	Не изучено
	Buspirone	Замедляет опустошение желудка	
	R-137696	Стимулирует пищеварение	

использования селективных агонистов или антагонистов для коррекции разных вариантов нарушений деятельности ЖКТ. Так, экстрамуральные нервы, передающие поток сенсорной информации в ЦНС, активируются за счет 5-HT₃, что позволяет использовать селективные антагонисты (например, ондансетрон, гранисетрон и алосетрон) для снижения вызванного серотонином дискомфорта при проведении химиотерапии онкологическим больным [18].

Другие типы рецепторов, включая 5-HT₁ и 5-HT₇, стимулируют IPANs, которые контролируют перистальтику и секрецию. Подслизистая система IPANs представлена холинэргическими нейронами, экспрессирующими также пептид, ассоциированный с геном кальцитонина (КГРП). АХ и КГРП отвечают за быструю и медленную составляющие возбуждающей нейротрансмиссии, регуляция которых является целью разработки новых препаратов, корригирующих спастические симптомы и нарушения перистальтики.

Стимуляция 5-HT₄ повышает освобождение АХ и таким образом усиливает амплитуду быстрой волны возбуждения и удлиняет синаптическую передачу [11]. 5-HT₄ также локализованы на терминалах эфферентных нервов, выделяющих АХ, тем самым их активация повышает освобождение последнего из нервных окончаний и стимулирует интрамуральные нейроны. Благодаря таким эффектам агонисты 5-HT₄ обеспечивают усиление нейромышечной передачи,

что обосновывает их использование для лечения патологии ЖКТ, ассоциированной со сниженной моторикой (см. таблицу). Установлено, что агонисты 5-HT₄ оказывают умеренный позитивный эффект при лечении пациентов с ГЭРБ, хотя и менее эффективны, чем ингибиторы протонной помпы [16]. Рядом авторов продемонстрирован терапевтический потенциал 5-HT₄ агонистов при лечении гастропареза и коррекции желудочной «аккомодации», сопровождающейся функциональной диспепсией. Кроме того, агонисты 5-HT₄ могут купировать висцеральную гиперчувствительность [8].

При нарушениях функции ЖКТ позитивна роль ингибиторов обратного захвата серотонина, которые, пролонгируя действие освобожденного серотонина, усиливают его влияние на мишени как в ЦНС, так и в органах ЖКТ. Показано, что трициклические антидепрессанты ингибируют SERT и могут моделировать работу ЖКТ, однако оказывают также побочное действие — например ингибируют транспортеры норадреналина и дофамина [18]. Несмотря на эффективность использования указанных препаратов, нужно отметить их ограниченное применение. При этом абсолютно не учитывается «обратная сторона медали» — иммуномодулирующие свойства серотонина. Игнорирование данного факта не только ограничивает понимание роли серотонина в нейроиммуногуморальном контроле, но и может стать «ящиком Пандоры» при медикаментозной

коррекции механизмов серотонин-медируемых интерцитокиновых связей.

Впервые такие эффекты серотонина были описаны при изучении патогенеза *бронхиальной астмы* (БА). Оказалось, что стимуляция серотонинергических рецепторов в моноцитах, эпителиоцитах воздухоносных путей и легких сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов [7]. Причем непосредственная роль 5-НТ при БА была подтверждена зависимостью между тяжестью заболевания и уровнем серотонина. Кроме того, 5-НТ играет важную роль в активации Т-лимфоцитов и их взаимодействии с ДК, обладает активностью хемоаттрактанта для эозинофилов и тучных клеток [22, 28].

Роль серотонина в реализации неспецифического и специфического иммунного ответа

Нейроэндокринный контроль иммунной системы обеспечивается через гипоталамо-гипофизарную ось посредством прямых эфферентных связей и пептидергической сенсорной системы в периферических лимфоидных органах. Циркулирующие гормоны и освобождаемые нейротрансмиттеры регулируют презентацию антигенов, продукцию антител, хоминг и активность лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, секрецию цитокинов, селективное включение ответа Т-хелперов 1-го или 2-го типов (Th1 или Th2) и соответственно клеточного или гуморального иммунитета [16]. При воспалении активация «стресс-системы» посредством стимуляции Th2-пути защищает организм от системного воспаления, запускаемого при участии Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов. В ряде ситуаций «стресс-гормоны», АТФ и активация регуляторной петли КРП (субстанция Р-гистамин) могут усиливать воспаление посредством активации секреции провоспалительных цитокинов — *интерлейкинов* (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) и *фактора некроза опухоли α* (ФНО- α). Дисбаланс нейро-иммуно-эндокринных отношений может вести не только к гиперактивности локальных провоспалительных факторов, но и к нарушению активации системы обратной связи — системного противовоспалительного ответа, что особенно важно при развитии осложнений заболеваний ЖКТ, включая язвенные кровотечения [36].

Анализ механизмов регуляции иммунного ответа приводит к мысли, что большинство хронических заболеваний ЖКТ связано с нарушением разрешения воспалительного процесса и включением механизмов аутоиммунизации, сопряженных с нарушением интерцитокиновых отношений. При воспалении активируется миграция различных типов клеток крови, включая моноциты и нейтрофилы, рекрутируемых в зону повреждения. При

этом моноциты и их производные — макрофаги и ДК — играют важную роль в распознавании и элиминации микроорганизмов. Связывание цитокинов, биогенных аминов и продуктов, секретруемых микроорганизмами, с рецепторами стимулирует освобождение цитокинов и других эффекторных молекул, набор которых определяет реализацию реакций неспецифической защиты и адаптивного иммунитета.

В норме существует баланс между секреторными уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Последовательность их освобождения считается одной из ключевых детерминант, определяющих паттерн молекулярных и морфологических событий, сопровождающих воспаление и репарацию. Нарушение этого баланса может пролонгировать, усилить воспалительный ответ и вызывать развитие патологического процесса. В связи с этим особое внимание отводится клеточным механизмам, контролирующим уровень цитокинов в норме и при патологии. В пределах ЖКТ в этом списке первыми считаются АХ и 5-НТ.

В соответствии с концепцией холинергического противовоспалительного ответа мозг посредством вагуса контролирует системный воспалительный ответ на эндотоксины и бактериальный *липополисахарид* (ЛПС). Стимуляция вагуса также ограничивает освобождение ФНО- α из макрофагов ретикулэндотелиальной системы. Этот эффект отсутствует у мышей с дефектом никотиновых $\alpha 7$ рецепторов и связан с посттранскрипционной регуляцией экспрессии цитокинов. Активация холинергического контроля снижает рекрутирование лейкоцитов в зону воспаления [37]. Известно, что в ЛПС-стимулированных макрофагах АХ снижает освобождение ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18, но не меняет продукцию ИЛ-10.

Влияние 5-НТ на освобождение цитокинов более сложное. В лейкоцитах серотонин регулирует фагоцитоз, миграцию, продукцию супероксидных анионов, секрецию цитокинов и др. Понимание механизмов влияния серотонина на реализацию неспецифического и специфического ответа иммунной системы требует детального рассмотрения клеточно-специфической экспрессии рецепторов 5-НТ. В частности, 5-НТ оказывает противоположный эффект на продукцию провоспалительных цитокинов в нейтрофилах, вызывая снижение ФНО- α и повышение ИЛ-1 β в дендритных клетках, нейтрофилах и моноцитах человека [24]. Продукция ИЛ-6, ИЛ-10 и экспрессия рецепторов к ИЛ-1 β не зависят от 5-НТ. Доказано, что 5-НТ усиливает освобождение интерферона γ (ИФН- γ) в НК клетках человека, а также хемокина ИЛ-16 в лейкоцитах периферической крови и CD8⁺ Т-клетках [12]. Таким образом, 5-НТ может контролировать развитие воспаления благодаря регуляции паттерна секретруемых цитокинов.

На нейтрофилах периферической крови представлены 5-НТ_{2A} рецепторы, активация которых сопряжена со стимуляцией фосфолипазы С_β через Gq-белок и сопровождается повышением уровня Ca²⁺ (через *инозитол-3-фосфат* – ИЗ-Ф) и активацией протеинкиназы С [9]. Интересно, что аналогичный механизм активации характерен и для тромбоцитов. В результате активации 5-НТ_{2A} рецепторов в тромбоцитах происходит секреция гранул, изменение формы (за счет активации протеинкиназы С и цитоскелета), усиление агрегации (прогрессирование тромбогенеза) и повышение экспрессии Р-селектина. Вероятно, такой феномен обеспечивает сопряженную работу тромбоцитов и лейкоцитов в зоне повреждения. Не менее важно, что активация данной сигнальной системы сопровождается стимуляцией фосфолипазы А₂ и запуском каскада арахидоновой кислоты, которая в тромбоцитах ведет к образованию тромбоксана А₂, а в нейтрофилах – к повышению секреции простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺, продукция активных форм кислорода и модуляция Rho-киназ ведет к активации семейства *митоген-активируемых киназ* – MAPK, в частности p-38MAPK, что в нейтрофилах определяет изменение функционального ответа на транскрипционном уровне.

Основным результатом действия 5-НТ на нейтрофилы является снижение экспрессии ФНО-α при повышении продукции ИЛ-1β и экспрессия молекул клеточной адгезии, потенцирующих рекрутирование нейтрофилов в зону воспаления. Описан также ограничивающий эффект 5-НТ на интенсивность респираторного взрыва, что связывают с ограничением активности *миелопероксидазы* (МПО). Хотя, по данным других авторов, серотонин может быть субстратом МПО, обеспечивающей его инактивацию и катаболизм [38]. Преимущественная экспрессия 5-НТ₂ характерна также для эозинофилов и тучных клеток, в которых серотонин вызывает активацию цитоскелета и ведет к усилению миграции [28].

В отличие от нейтрофилов, несущих преимущественно 5-НТ_{2A}, моноциты и их производные (ДК и макрофаги) экспрессируют широкий спектр 5-НТ-рецепторов. Причем эффекты серотонина на разные представители данного дифферона значительно отличаются (моноциты, фагоциты – макрофаги и АПК – ДК) [30].

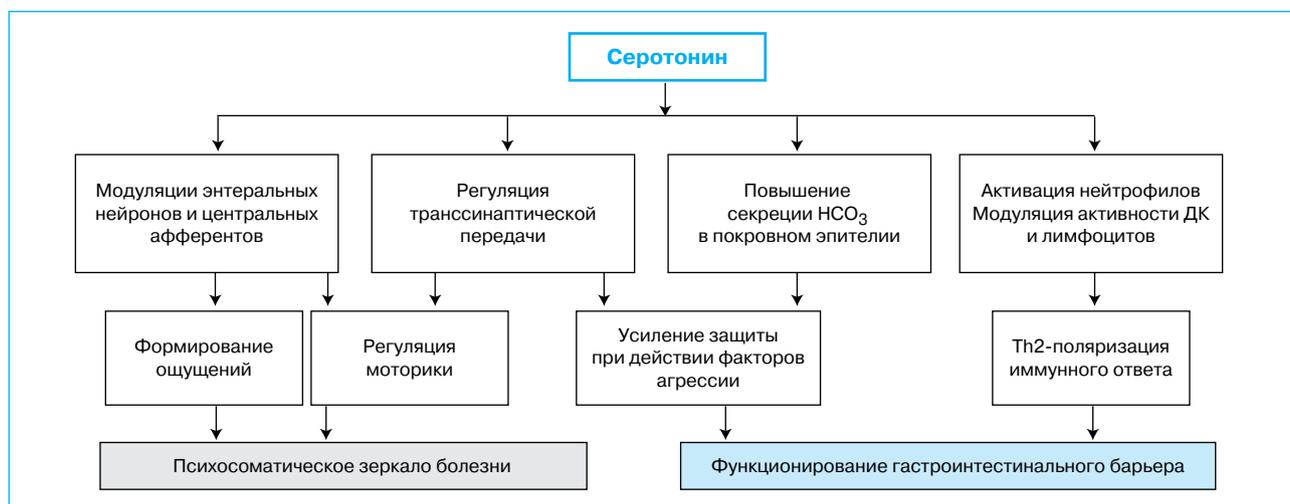
Моноциты человека экспрессируют мРНК 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{2A}, 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇ подтипов рецепторов к серотонину. Паттерн экспрессии мРНК 5-НТ в моноцитах не изменяется под действием ЛПС. Это существенно отличается от ситуации в ДК, где экспозиция с ЛПС отрицательно регулирует содержание мРНК 5-НТ_{1E} и 5-НТ_{2A} подтипов [12], но повышает экспрессию мРНК, 5-НТ₄ и 5-НТ₇. Указанные изменения могут зависеть от специфики тканевой регуляции.

Как и в нейтрофилах, в моноцитах 5-НТ ингибирует освобождение ФНО-α. Показано, что агонисты 1-го и 3-го типов 5-НТ рецепторов не оказывают влияния на секрецию ФНО-α в нестимулированных моноцитах, однако добавление 5-НТ вместе с ЛПС снижало освобождение ФНО-α, причем полумаксимальный и максимальный эффект был получен при концентрациях 10⁻⁵ и 10⁻³ М 5-НТ соответственно [22].

При изучении механизмов влияния 5-НТ на моноциты установлено, что 5-НТ₄ и 5-НТ₇ вовлекаются в модуляцию секреции ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8/СХСL8, ИЛ-12p40 и ФНО-α, тогда как 5-НТ₃ субтип модулирует секрецию ИЛ-6, ИЛ-8/СХСL8 и ИЛ-1β, но не оказывает влияния на продукцию ИЛ-12p40 и ФНО-α. Активация 5-НТ₄ и 5-НТ₇ в моноцитах ингибирует продукцию ФНО-α и ИЛ-12, но повышает продукцию ИЛ-1β, ИЛ-8 и снижает уровни секреции ИЛ-12 и ФНО-α [30]. Активация 5-НТ₃ в моноцитах стимулирует повышение продукции ИЛ-1β и ИЛ-6 [9]. Таким образом, большинство цитокин-модулирующих эффектов серотонина сопряжено с функционированием 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇. Эти ответы могут вносить вклад в развитие разных вариантов воспалительного паттерна, отражая регуляторную роль серотонина в иммунной системе.

Анализ рецепторов серотонина выявил, что 5-НТ₄ и 5-НТ₇ связаны через G_s со стимуляцией аденилатциклазы, ведущей к повышению внутриклеточного уровня цАМФ. Действительно, имеются доказательства, что цАМФ модулирует продукцию ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12p40, ИЛ-8/СХСL8 и ФНО-α в других клеточных типах. Важно отметить, что в отличие от ИЛ-12p70 гетеродимеров мономеры и гомодимеры ИЛ-12p40 оказывают ингибирующее влияние на Th1, формируя условия для стимуляции Th2. Повышение продукции ИЛ-12p40 под действием серотонина вызывает поляризацию иммунного ответа в направлении доминирования Th2-ответа, что является важнейшим патогенетическим событием в развитии БА и атопической патологии ЖКТ [16].

Основная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит дендритным клеткам, спектр продукции которыми хемокинов и цитокинов как раз и определяет поляризацию Т-клеток. Освобождение 5-НТ может иметь важное значение в рекрутировании моноцитов и их превращении в ДК в зоне воспаления. 5-НТ является хемоаттрактантом для незрелых ДК, но не влияет на миграционную активность зрелых ЛПС-стимулированных ДК, и это связано с активацией 5-НТ_{1B} и 5НТ₂ подтипов. Использование антагониста 5-НТ_{1B} – GR 55562 и антагониста 5-НТ_{2A} – кетансерина показало, что оба подтипа рецепторов вовлечены в 5-НТ-вызванную миграцию незрелых ДК. Однако по мере созревания ДК утрачивают способность ответа на 5-НТ через 5-НТ_{2A}. В зрелых ДК 5-НТ



Эффекты серотонина в органах ЖКТ

модулирует секрецию ИЛ-6, CXCL10, CCL22 и поляризацию иммунного ответа через активацию 5-HTR₄ и 5-HTR₇ подтипов [19].

Созревание ДК может индуцироваться внешними сигналами – например, бактериальным эндотоксином, паракринными сигналами – повышением уровня ФНО- α и сопровождается экспрессией МНСII и костимулирующих молекул. Не влияя на механизмы созревания ДК, серотонин, тем не менее, оказывает ряд эффектов на незрелые и зрелые клетки данной линии. Отмечено, что серотонин повышает миграцию незрелых ДК, но не влияет на продукцию ими хемоаттрактантов. При этом незрелые ДК продуцируют высокий уровень CCL22, привлекающий преимущественно клетки Th2 класса, но низкий уровень CXCL10, являющийся хемоаттрактантом для клеток Th1 типа [24]. В отличие от этого ЛПС-стимулированные зрелые ДК секретируют оба типа хемоаттрактантов, регулируя миграцию Th1 и Th2 в тканях. Однако при инкубации ДК с ЛПС и серотонином отмечается дозозависимое ингибирование продукции CXCL10 и повышение секреции CCL22. Эти данные подтверждают стимулирующее влияние серотонина на ДК в отношении поляризации Th2-ответа.

Известно, что ключевая роль в обеспечении Th1/Th2 полярности иммунного ответа принадлежит ИФН- γ и ИЛ-12, которые стимулируют включение Th1 клеточного ответа. Как удалось выяснить, серотонин не влияет на базальную продукцию этих цитокинов. Однако добавление 5-НТ вместе с ЛПС ингибирует продукцию ИЛ-12p70 и повышает секрецию ИЛ-10. Этот эффект был опосредован активацией 4-го и 7-го типов 5-НТ рецепторов (добавление антагонистов этих рецепторов предотвращало развитие названного эффекта).

Поскольку активация 5-НТ₄ и 5-НТ₇ типов рецепторов сопровождается повышением цАМФ,

интересно сопоставить эффекты серотонина на ДК с влиянием других АЦ-стимулирующих агонистов, к которым относятся прежде всего гистамин, активирующий, в частности, H₂ рецепторы, и ПГ E₂, реализующий эффект через EP₃ рецепторы [12]. Как выяснилось, оба биологически активных вещества оказывают аналогичное влияние на ДК в отношении продукции ими хемокинов и цитокинов, стимулируя поляризацию в сторону Th2 ответа. Кроме того, гистамин повышает в Th2-клетках секрецию стимулирующих цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 и ингибирует продукцию в Th1-клетках цитокинов ИЛ-2, ИФН- γ и монокина ИЛ-12. Гистамин также может модулировать цитокиновую сеть через стимуляцию продукции ПГ E₂ и NO [17].

Учитывая, что активация 4-го и 7-го типов рецепторов к 5-НТ ингибирует продукцию ИЛ-12p70, являющегося важным фактором дифференцировки Th1 типа, был проведен анализ влияния серотонина и на Т-клеточный ответ. Оказалось, что 5-НТ играет важную роль в активации Т-клеток и их взаимодействии с ДК. Наивные CD4⁺CD45⁺ аллогенные Т-клетки были праймированы со зрелыми ДК при экспозиции с различными концентрациями 5-НТ. Указанный вариант инкубации сопровождался снижением образования Th1 и повышением дифференцировки Th2 типа. Изучение молекулярной регуляции данного феномена показало, что это связано с увеличением продукции ИЛ-13 и ИЛ-5 при угнетении продукции ИФН- γ [25]. При стимуляции Т-клеток со стороны незрелых ДК, которые предварительно инкубировались с серотонином, также регистрировалась более высокая секреция ИЛ-5 и ИЛ-13.

Современная информация в отношении эффектов серотонина в органах ЖКТ свидетельствует о его многогранной роли в контроле функционирования, реализации компенсаторно-приспособительных процессов и осуществлении иммуно-

логического гомеостаза слизистой оболочки (см. рисунок). Однако сегодня приходится констатировать недостаток сведений о влиянии серотонина и модуляторов его рецепторов на структуры СО и КАЛТ при различных вариантах патологии ЖКТ — гастритах, дуоденитах, язвенной болезни. Комплексный анализ параметров продукции, депонирования и инактивации серотонина с уче-

том клеточно-специфических механизмов реализации эффекта данного нейротрансмиттера, гормона и паракринного иммуномодулятора является перспективным направлением исследования в области гастроэнтерологии и патофизиологии, которое может стать основой разработки новой стратегии коррекции гастроинтестинального барьера при разных вариантах патологии ЖКТ.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Новая морфологическая классификация хронических гастритов (модификация Сиднейской системы) // Арх. пат. — 1997, № 3. — С. 3–7.
1. Aruin L.I. New morphological classification of chronic gastritis (modification of the Sydney system) // Arch. path. — 1997, N 3. — P. 3–7.
2. Козырев С.А. Гастроудуоденальные язвы. — Минск: Беларусь, 2007. — 140 с.
2. Kozurev S.A. Gastroduodenal ulcers. — Minsk: Byelorussia, 2007. — 140 p.
3. Опарин А.Н. Психосоматические механизмы нарушения иммунной системы при язве ДПК // Сучасна гастроентерол. — 2008. — Т. 42, № 2. — С. 23–25.
3. Oparin A.N. Psychosomatic mechanisms of disorders of immune system at duodenal ulcer // Suchasna gastroenterol. — 2008. — Vol. 42, N 2. — P. 23–25.
4. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В., Кветной И.М. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов в формировании клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника у лиц молодого возраста // Клин. мед. — 2008. — № 3. — С. 33–36.
4. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Balashov A.V., Kvetnoy I.M. The role of diffuse endocrine system and regeneration of colonocytes in development of clinical variants of irritable bowel syndrome in young patients // Klin. med. — 2008. — N 3. — P. 33–36.
5. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Прощаев К.И., Кветной И.В. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клин. мед. — 2008. — № 5. — С. 28–30.
5. Rapoport S.I., Zhernakova N.I., Proshchayev K.I., Kvetnoy I.V. Peptic ulcer of the stomach and duodenum: morphofunctional, neuroendocrinal and clinical parallels // Klin. med. — 2008. — N 5. — P. 28–30.
6. Barnes N.A, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropsychopharmacology*. — 1999. — Vol. 38. — P. 1083–1152.
7. Bayer H., Muller T., Myrtek D., Sorichter S. Serotonergic receptors on human airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 36, N 1. — P. 85–93.
8. Blackshaw L.A., Gebhart G.F. The pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 2. — P. 642–649.
9. Cloez-Tayarani, Changeux J.P. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — P. 81, N 3. — P. 599–606.
10. Czura C.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Int. Med.* — 2005. — Vol. 257. — P. 156–166.
11. Daniela M.S., Shulkes A., Anthony J.M. An enteric signal regulates putative gastrointestinal presympathetic vasomotor neurons in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2006. — P. 625–633.
12. Dürk T., Panther E., Müller T. et al. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes // *Intern. Immunol.* — 2005. — Vol. 17, N 5. — P. 599–606.
13. Ekblad E., Mei Q., Sundler F. Innervation of the gastric mucosa // *Microsc. Res. Tech.* — 2010. — Vol. 58. — P. 241–257.
14. Fiorica-Howells E., Maroteaux L., Gershon M.D. Serotonin and the 5-HT_{2B} receptor in the development of enteric neurons // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 294–305.
15. Galen C., Chandra N.S., Douglas G.F. et al. Enterendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathologic and immunohistochemical characterization // *Human Pathology*. — 2007. — Vol. 38, N 4. — P. 570–580.
16. Gershon M.D. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 16. — P. 113–120.
17. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39. — P. 184–193.
18. Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 3–14.
19. Gershon M.D., Task J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 397–414.
20. Gill R.K., Saksena S., Tyagi S. Serotonin inhibits Na⁺/H exchange activity via 5-HT₄ receptors and activation of PKC in human intestinal epithelial cells // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 28, N 4. — P. 962–974.
21. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // *Psychopharmacology*. — 2001. — Vol. 155. — P. 1–10.
22. Gordon N.M. Serotonin: a real blast for T cells // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, N 8. — P. 3130–3131.
23. Guanglin C., Helge L.W. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 4. — P. 493–496.
24. Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin) // *Pharmacol. Rev.* — 1994. — Vol. 46, N 2. — P. 157–199.
25. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; nobel prize for achievements in gastrology during last century // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 56. — P. 507–530.
26. Kashmiri-Sukhov N.M., Brown J.M., Wu Y. et al. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 498–499.
27. Lomax A.E., Mawe G.M., Sharkey K.A. Synaptic facilitation and enhanced neuronal excitability in the submucosal plexus during experimental colitis in guinea-pig // *J. Physiol.* — 2005. — Vol. 564. — P. 863–875.
28. Marjorie M.W., Nicholas J.T. Functional gastrointestinal disorders and the potential role of eosinophils // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 37, N 2. — P. 383–395.
29. Mawe G.M., Coates M.D., Moses P.L. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome

- // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 1067–1076.
30. Müller T., Dürk T., Blumenthal B., Grimm M. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells *in vitro* and *in vivo* // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N 7. – P. 6453–6462.
31. Noble F., Roques B.P. Phenotypes of mice with invalidation of cholecystokinin (CCK1 or CCK2) receptors // Neuropeptides. – 2002. – Vol. 36. – P. 157–170.
32. O'Hara J.R., Ho W., Linden D.R., Mawe G.M. Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 998–1007.
33. Peghini P.L., Annibale B., Azzoni C. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 123, N 1. – P. 68–85.
34. Sarna S.K. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 545–555.
35. Solcia E., Rindi G., Buffa R. Gastric endocrine cells: types, function and growth // Regul. Pept. – 2009. – Vol. 93. – P. 31–35.
36. Tracey K.J. The inflammatory reflex // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 853–859.
37. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // Science. – 2003. – Vol. 299. – P. 76.
38. Ximenes V.F., Maghzal G.J., Turner R. Serotonin as a physiological substrate for myeloperoxidase and its superoxide-dependent oxidation to cytotoxic tryptamine-4,5-dione // Biochem. J. – 2009. – Vol. 425, N 1. – P. 285–293.