обзор
review

МОНОАМИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА. ЧАСТЬ I

Терентьев А. А.[1], Лычкова А. Э.[2], Казимирский А. Н.[1], Пузиков А. М.[2]
[1]ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
[2] ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

SEROTONERGIC REGULATION OF IMMUNITY. PART I

Terentev A. A.[1], Lychkova A. E.[2], Kazimirsky A. N.[1], Puzikov A. M.[2]
[1]GBOU VPO RNIMU after N.I. Pirogov,
[2] GBUZ MCSC DHM

Лычкова Алла Эдуардовна
Lychkova Alla E.
lychkova@mail.ru

Терентьев Александр Александрович, академик РАН, д.м.н., заведующий кафедрой биохимии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., заведующая отделом научных и патентных исследований МКНЦ
Казимирский Александр Николаевич, профессор кафедры биохимии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Пузиков Александр Михайлович, сотрудник отдела научных и патентных исследований МКНЦ

Резюме

Статья характеризует влияние серотонина (5-НТ), его рецепторов, транспортера SERT и нуклеарного фактора Nf-kB на иммунную функцию организма, в том числе, в ЖКТ. Представлены механизмы синтеза, метаболизма и катаболизма 5-НТ. Мишенями серотонина являются иммуноактивные клетки — нейтрофилы, эозинофилы, лейкоциты, моноциты и дендритные клетки. Описаны рецепторные и нерецепторные механизмы влияния периферического серотонина. Иммуноактивные клетки экспрессируют на своей мембране 5-НТ 1А-, 5-НТ1Е-, 5-НТ2А-, 5-НТ3-, 5-НТ4- и 5-НТ7- подтипы рецепторов к серотонину. Активация этих рецепторов модулирует освобождение ФНО-α, секрецию интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6 ИЛ-8/CXCL8, ИЛ-12р40. Медиаторами нерецепторных механизмов являются транспортер SERT, триптофангидроксилаза-1 и нуклеарный фактор Nf-kB. Генами-мишенями Nf-kB являются гены, кодирующие цитокины. Во взаимодействии не/рецепторных путей участвуют 5-НТ 1А- и 5-НТ 3-рецепторы. Сделан вывод о многообразии путей влияния периферического серотонина на иммунную функцию организма.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 32–39

Summary

The review describes the influence of serotonin (5-HT) and its receptor, transporter SERT and nuclear factor Nf-kB on the immune function of the body, particularly in the digestive tract. The mechanisms of the synthesis, metabolism and catabolism of 5-HT are characterized. The targets for serotonin on cell level are immunoactive cells — neutrophils, eosinophils, leukocytes, monocytes and dendritic cells. Receptor and non-receptor described mechanisms of action of peripheral serotonin are described. Immunoactive cells express on their membrane 5 HT1A- 5-HT1E- 5-HT2A- 5-HT3-, 5-HT4- and 5-HT7- serotonin receptor subtypes. Activation of these receptors modulate the release of TNF-α, secretion of interleukins IL-1β, IL-6, IL-8 / CXCL8, IL-12p40. Mediators of the non-receptor mechanisms are transporter SERT, tryptophan hydroxylase-1 and nuclear factor Nf-kB. Target-genes for Nf-kB are genes encoding cytokines. The cooperation of non/receptory pathways involved 5-HT1A- and 5-HT3 receptors. It is concluded that the diversity of ways of peripheral serotonin on the immune function of the body are existed.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 32–39

Иммунная система наряду с нервной и эндокринной системами играет важную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма и обеспечении его адаптации к изменяющимся условиям внешней среды. В отличие от нервной и эндокринной систем, контролирующих гомеостаз, иммунная система охраняет качественное постоянство генетически детерминированного клеточного и гуморального состава организма [1]. Систему органов иммунной защиты и кроветворения образуют красный и костный мозг, тимус, селезенка и лимфатические узлы, а также лимфатические образования пищеварительного тракта [2].

Нервная и иммунная системы взаимодействуют в поддержании иммунного статуса в нормальном и патологически измененном гомеостазе мозга человека Активированные иммунные клетки секретируют цитокины, влияющие на центральную нервную систему, воздействующую, в свою очередь, на периферическую нервную систему, регулирующую активность иммунных клеток и, тем самым, величину иммунной реакции [3–6]. Этот механизм обеспечивается «принципом перекрытия»: в случае «выпадения» одного из звеньев системы его функции могут быть компенсированы другими (что возможно только при наличии общих механизмов функционирования и переноса информации. [7–9]. Функциональная деятельность эндокринной системы тесно связана с нервной и иммунной системами, которые составляют единую систему первичного реагирования, оповещения и защиты организма [4].

Регуляторным амином, объединяющим в себе функции модулятора нервной, иммунной и эндокринной систем, является серотонин. Регуляция иммунной системы осуществляется следующими основными элементами серотонинергической системы:

- серотонином, его агонистами и блокаторами,
- рецепторами,
- серотониновым транспортером.

Серотонин

Серотонин (serotonin, 5-гидрокситриптамин, 5-НТ) [лат. ser(um) — сыворотка, греч. ton(os) — напряжение, тонус и лат. — in(e) — суффикс, обозначающий «подобный»] — биологически активное вещество из группы биогенных аминов, содержащееся во многих тканях и клетках организма (преимущественно в ЕС-клетках слизистой кишечника, а также в тучных клетках и базофилах пищеварительного тракта, тромбоцитах и ядрах мозгового ствола), продукт превращения аминокислоты триптофана [11–13].

Синтез серотонина. 5-НТ синтезируется энтерохромаффинными клетками, энтеральными нейронами и освобождается из циркуляторных тромбоцитов [14, 15]. Серотонин высвобождается в ответ на раздражение или воспаление при активации тромбоцитов, компонентов комплемента (С3а и С5а) и IgE-активируемых тучных клеток [16]. В эндокринных ЕС-клетках стимулятором продукции серотонина является снижение люминального pH [17]. 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 [18–20].

Субстратом синтеза 5-НТ является аминокислота триптофан, концентрация которой может снижаться при аутоиммунных заболеваниях и ряде других патологических состояний, например при травме, респираторном дистресс-синдроме у взрослых, а также при активации *индоламин* 2–3-*диоксигеназы* (IDO) [21]. Серотонин образуется путём последовательного 5-гидроксилирования триптофана ферментом 5-триптофангидроксилазой в результате чего получается 5-гидрокситриптофан (5-ГТ) и затем декарбоксилирования получившегося 5-гидрокситриптофана ферментом триптофандекарбоксилазой. 5-триптофангидроксилаза синтезируется только в соме серотонинергических нейронов, гидроксилирование происходит в присутствии ионов железа и кофактора птеридина. В зоне воспаления активация тромбоцитов с участием фактора активации тромбоцитов, компонента системы комплемента — анафилаксина C_{5a} и IgE-содержащих иммунных комплексов сопровождается агрегацией тромбоцитов и освобождением 5-НТ. C_{5a} также активирует тучные клетки и освобождает из них 5-НТ [20].

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 [22, 23].

Метаболизм и катаболизм серотонина. Под действием моноаминооксидазы (МАО-А) серотонин превращается в 5-гидроксииндолальдегид, который, в свою очередь, может обратимо превращаться в 5-гидрокситриптофол под действием алкогольдегидрогеназы. 5-гидроксииндолальдегид под действием ацетальдегиддегидрогеназы необратимо превращается в 5-гидроксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится с мочой и калом. В основном инактивация серотонина происходит за счет захвата его клетками с помощью транспортера (SERT).

Экспрессия серотонина верифицирована иммуногистохимически в стенках сосудов, тельцах Гассаля, тимоцитах, в эпителиальных клетках долек и в соединительнотканных клетках стромы тимуса человека [24]. В предшественниках Т-лимфоцитов ($CD4^-$, $CD8^-$) иммуноцитохимически обнаружена экспрессия серотонина и мелатонина; в незрелых кортикальных клетках ($CD4^+$, $CD8^+$) обнаружен только серотонин, в зрелых медуллярных клетках ($CD4^+$, $CD8^-$) выявлен серотонин, мелатонин, бета-эндорфин и гистамин. Т-клетки, особенно активированные, могут синтезировать серотонин, чему способствует экспрессия данными клетками

фермента триптофангидроксилазы-1 — катализатора конверсии L-триптофана в 5-гидрокситриптофан, ближайший предшественник серотонина. Со своей стороны, серотонин играет важную роль в регуляции активности Т-клеток [25]. Дендритные клетки также являются источником серотонина, но не синтезируя, а достаточно эффективно захватывая индоламин с помощью экспрессируемого ими транспортера SERT [26]. Накопление серотонина увеличивается по мере созревания и активации дендритных клеток. В тимусных эпителиальных клетках обнаружена экспрессия серотонина, соматостатина и гастрина. В тучных клетках желудка тоже верифицирована экспрессия серотонина, мелатонина, гистамина, вазоактивного интестинального пептида. Положительная иммунореактивность к мелатонину, серотонину, инсулину, соматостатину и бета-эндорфину зарегистрирована, кроме того, в *NK-клетках* естественных киллеров селезенки. Наконец, эозинофильные лейкоциты человека секретируют серотонин и мелатонин. Выявленная экспрессия гормонов в иммунокомпетентных клетках отражает важную роль присущей им гормональной функции в обеспечении молекулярной сигнальной регуляции физиологических процессов в живом организме [24].

Мишени и эффекты серотонина в ЖКТ

Серотонин является важным медиатором воспалительных процессов со значительными иммуномодуляторными эффектами [27]. Высвобожденный серотонин способствует агрегации тромбоцитов и содействует функции макрофагов, выступая как сильный хемоаттрактант эозинофилов [28]. Благодаря этим эффектам серотонин вовлекается в патогенез воспалительных заболеваний, включая целиакию, язвенный колит, болезнь Крона, синдром воспаленного кишечника [29], аллергическую диарею [30], астму [31] и хроническую экзему [32].

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 [33]. Причем пики подъема уровня серотонина коррелировали с приступами диспепсии, подтверждая роль 5-НТ в патогенезе и клинической манифестации данной патологии. При язвенном колите выявлено снижение количества ЕС-клеток, уровня серотонина в слизистой оболочке и мРНК, кодирующей TpH-1 и SERT, при значимом снижении иммунореактивности SERT [34]. Противоположная ситуация — повышение иммунореактивности, особенно в нейронах межмышечного сплетения, — отмечена при болезни Крона [35]. При диарейной форме СРК также установлено нарушение экспрессии триптофана TpH1 и SERT мРНК серотонина в слизистой оболочке. Показана зависимость между формой СРК и уровнем серотонина — снижение содержания серотонина и ферментов его обмена при форме, сопряженной с запорами, и повышение — при диарейной форме [36].

Благодаря такому многообразию мишеней серотонин в ЖКТ функционирует не только как нейротрансмиттер, но и как паракринный мессенджер, определяющий межтканевые и межклеточные кооперации в слизистой оболочке кишечника, 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-HT_4 рецепторов. Необходимо отметить, что серотонин присутствует в нейронах и ЕС-клетках на самых ранних стадиях развития ЖКТ [37]. 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.

Серотонин модулирует активность иммунной системы, такие клеточные реакции как миграция, фагоцитоз, генерация супероксид аниона и продуцирование цитокинов [38].). Это обусловлено экспрессией разных 5-НТ рецепторов, регулирующих подвижность, сосудистый тонус, секрецию и восходящий поток афферентации в ЦНС.

Существуют рецепторные и нерецепторные механизмы влияния серотонина на неспецифический и специфический ответы иммунной системы.

1. Рецепторные механизмы действия серотонина

Многообразие серотонин-опосредуемых реакций обеспечивается широким спектром рецепторов, которые при этом индоламин активирует [39]. Рецепторы серотонина являются преимущественно метаботропными, семидоменными, G-протеин-ассоциированными — 5-НТ1–2,4–7,; 5-НТ 3-рецептор является ионотропным [40]. Различают:

- 5-НТ 1 тип (насчитывающий несколько подтипов 5-НТ 1А — 5-НТ 1Е, которые могут быть как пре- так и постсинаптическими), подавляет аденилатциклазу;
- 5-НТ 4 и 5-НТ 7 — стимулируют аденилатциклазу;
- 5-НТ2 (насчитывающий несколько подтипов: 5-НТ 2А — 5-НТ 2С, которые могут быть только постсинаптическими) активирует инозитолтрифосфат;
- 5-НТ 5А подтип подавляет аденилатциклазу.

Нейтрофилы. На нейтрофилах периферической крови представлены 5-HT_{2A} рецепторы, активация которых сопряжена со стимуляцией фосфолипазы

C_β через G_q-белок и сопровождается повышением уровня Ca^{2+} (через *инозитол-3-фосфат* –И3-Ф) и активацией протеинкиназы С. Основным результатом действия серотонина на 5НТ 2А рецепторы нейтрофилов является снижение экспрессии ФНО-α при повышении продукции ИЛ-1β и экспрессия молекул клеточной адгезии, потенцирующих рекрутирование нейтрофилов в зону воспаления. активация данной сигнальной системы сопровождается стимуляцией фосфолипазы A_2 и запуском каскада арахидоновой кислоты, которая в нейтрофилах ведет к повышению секреции простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+}, продукция активных форм кислорода и модуляция Rho-киназ ведет к активации семейства *митоген*-активируемых *киназ* (МАРК), в частности р-38МАРК, что в нейтрофилах определяет изменение функционального ответа на уровне транскрипции. Описан также ограничивающий эффект 5-НТ на интенсивность респираторного взрыва, что связывают с торможением активности *миелопероксидазы* (МПО). Хотя, по данным других авторов, серотонин может быть субстратом МПО, обеспечивающей его инактивацию и катаболизм [41].

Эозинофилы. Преимущественная экспрессия 5-НТ 2 рецепторов характерна для эозинофилов и тучных клеток, в которых серотонин вызывает активацию цитоскелета и ведет к усилению миграции [41]. 5-НТ обладает активностью хемоаттрактанта для эозинофилов и тучных клеток.

В лейкоцитах серотонин регулирует фагоцитоз, миграцию, продукцию супероксидных анионов, секрецию цитокинов и др

Моноциты. В отличие от нейтрофилов, несущих преимущественно 5-НТ 2А рецепторы, моноциты и их производные (дендритные клетки и макрофаги) экспрессируют широкий спектр 5-НТ-рецепторов [42]. Моноциты человека экспрессируют мРНК 5-НТ1Е-, 5-НТ2А-, 5-НТ3-, 5-НТ4- и 5-НТ7- подтипы рецепторов к серотонину. Паттерн экспрессии мРНК 5-НТ рецепторов в моноцитах не изменяется под действием ЛПС. Это существенно отличается от ситуации в дендритных клетках, где экспозиция с ЛПС отрицательно регулирует содержание мРНК 5-НТ1Е и 5-НТ2А подтипов [42], но повышает экспрессию мРНК, 5-НТ4 и 5-НТ7 рецепторов. Указанные изменения тканеспецифичны.

Как и в нейтрофилах, в моноцитах 5-НТ ингибирует освобождение ФНО-α. Показано, что агонисты 5-НТ 1 и 5-НТ 3 рецепторов не оказывают влияния на секрецию ФНО-α в нестимулированных моноцитах, однако добавление 5-НТ вместе с ЛПС снижало освобождение ФНО-α [19]. установлено, что 5-НТ4 и 5-НТ7 вовлекаются в модуляцию секреции ИЛ-1β, ИЛ-6 ИЛ-8/CXCL8, ИЛ-12р40 и ФНО-α, тогда как 5-НТ3 подтип модулирует секрецию ИЛ-6, ИЛ-8/ CXCL8 и ИЛ-1β, но не оказывает влияния на продукцию ИЛ-12р40 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. Активация 5-НТ3 в моноцитах стимулирует повышение продукции ИЛ-1β и ИЛ-6. Таким образом, большинство цитокин-модулирующих эффектов серотонина сопряжено с функционированием 5-HTR_3, 5-HTR_4 и 5-HTR_7. Эти ответы могут вносить вклад в развитие разных вариантов воспалительного паттерна, отражая регуляторную роль серотонина в иммунной системе.

Дендритные клетки. Основная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит дендритным клеткам (ДК) продуцирующим хемокины и цитокины, что определяет поляризацию Т-клеток. Дендритные клетки депонируют серотонин, эффективно захватывая индоламин с помощью экспрессируемого ими транспортера SERT [26]. Накопление серотонина увеличивается по мере созревания и активации дендритных клеток.

Созревание ДК может индуцироваться внешними сигналами — например, бактериальным эндотоксином, паракринными сигналами — повышением уровня ФНО-α; препятствует созреванию ДК цитокин ИЛ-10 [43]. 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, хотя и не влияет на продукцию ими хемоаттрактантов. При этом незрелые ДК продуцируют высокий уровень CCL22, привлекающий преимущественно клетки Th2 класса. 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 стимуляторное влияние серотонина на ДК в отношении поляризации Th1 клеточного ответа.

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, и это связано с активацией 5-НТ1 и 5НТ2 подтипов. Использование антагониста 5-НТ1В — GR55562 и антагониста 5-НТ2А — 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-НТ2А рецепторы. В зрелых ДК серотонин модулирует секрецию ИЛ-6, CXCL10, CCL22 и поляризацию иммунного ответа через активацию 5-HTR_4 и 5-HTR_7 подтипов [18].

Незрелые дендритные клетки, как показывает агонист-зависимая динамика содержания Ca^{2+}, экспрессируют связанные с $G_{i/o}$-протеинами функциональные 5-НТ1В-, 5-НТ1Е-, 5-НТ2А- и 5-НТ2В-рецепторы. В зрелых и незрелых дендритных клетках функционирует катионный канал 5-HT_3-рецепторов. Это различие двух типов клеток указывает на существование двух различных механизмов регуляции серотонином содержания Ca^{2+} в клетке: в незрелых дендритных клетках мобилизация Ca^{2+} из внутриклеточных депо опосредуется 5-HT_1- и 5-HT_2-рецепторами; лиганд управляемый катионный канал 5-HT_3-рецептора реализует индуцируемый серотонином приток Ca^{2+}. В зрелых дендритных клетках единственным проводником влияния серотонина на содержание Ca^{2+} является 5-HT_3-рецептор

Активация дендритных клеток инициирует иммунный ответ на развитие патологического процесса продукцией провоспалительных цитокинов — ФНОα, интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 и активацией других субпопуляций иммунокомпетентных клеток. 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 стимуляторное влияние серотонина на ДК в отношении поляризации Th2-ответа.

2. Нерецепторные механизмы действия серотонина

2.1.Транспортер серотонина

Активность серотониновой системы у человека и животных в значительной степени определяется встроенным в пресинаптическую мембрану белком — транспортером серотонина (SERT), который обеспечивает обратный захват нейромедиатора из синаптической щели [44]. За последнее десятилетие были клонированы гены, кодирующие SERT человека, некоторых млекопитающих и Drosophila melanogaster [45]. Молекулярно-генетические исследования установили, что SERT принадлежит к семейству Na^+- и Cl^- -зависимых транспортных белков, которые осуществляют перенос ряда биогенных аминов и аминокислот, являющихся нейротрансмиттерами и нейромодуляторами: серотонина (5-окситриптамина — 5-ОТ), дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глицина и др. [46]. SERT был выявлен с помощью различных методов (включая, иммуноблоттинг) в мозге и во многих периферических структурах. В частности, SERT локализуется на наружных мембранах тромбоцитов, где он участвует в процессах поддержания гемостаза [45]. Молекулы СЕРТ в нейронах и на тромбоцитах синтезируются при экспрессии одного и того же гена, и, как считают, обладают идентичными фармакологическими свойствами [45]

Транспортер серотонина, как и серотонин, синтезируется периферически, преимущественно энтерохромаффинными ЕС-клетками кишечника [47, 48], а также тромбоцитами, тучными клетками, лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками. Так, макрофаги экспрессируют мРНК и протеиновый компоненты серотонинотранспортера [49]. Меченый тритием блокатор обратного захвата серотонина пароксетин выявляет протеиновый компонент серотонинового транспортера в покоящихся лимфоцитах человека [50]. Он обладает тем же аффинитетом к индоламину, как и транспортер SERT тромбоцитов и головного мозга [51]. То есть, обратный захват серотонина характерен как для клеток, секретирующих серотонин, так и для соседних клеток, например, иммуноцитов и энтероцитов [20, 52].

Существенна роль серотонинотранспортера при патологии. Серотонинотранспортер присутствует в В-клетках злокачественных опухолей, причем, уровень SERT в нормальных покоящихся В-клетках невелик. Поскольку известно антипролиферативное/проапоптозное действие серотонина и его транспортера данный факт имеет несомненное терапевтическое значение.

Активация SERT может регулировать транспорт и, тем самым, содержание индоламина в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах [26, 53]. Однако, SERT — это не только транспортный белок, но трансмиттер, участвующий в передаче нервной импульсации, когда вступает в связь с субстратом [54]. Кроме того, серотонин, доставленный SERT, непосредственно воздействует на сигналопередачу, осуществляя серотонирование малых ГТФаз RhoA и Rab4, влияющих на эффекторную функцию лимфоцитов и других иммунных клеток [55].

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.

2.2. Триптофангидроксилаза.

Т-клетки селезенки мыши экспрессируют триптофангидроксилазу-1 (TPH1), фермент, катализирующий превращение L-триптофана в 5-гидрокситриптофан, ближайший предшественник серотонина. Серотонин синтезируется через активацию двух разных *триптофангидроксилаз* — TpH1 и TpH2 -, которые найдены, соответственно, в эндокринных клетках и нейронах [23, 55]. При язвенном колите выявлено снижение количества ЕС-клеток, уровня серотонина в слизистой оболочке и мРНК, кодирующей TpH-1 и SERT, при значимом снижении иммунореактивности серотонинового транспортера SERT. Противоположная ситуация — повышение иммунореактивности, особенно в нейронах межмышечного сплетения, — отмечена при болезни Крона.

2.3. Нуклеарный фактор Nf-kB.

Нуклеарный фактор транскрипции Nf-kB экспрессируется многими клетками организма. Фактор Nf-kB представлен, главным образом, p50- и p65 (RelA)-субъединицами, обычно удерживаемыми в цитозоле нестимулированных клеток с помощью блокирующих молекул, принадлежащих к семейству IkB. Фактор некроза опухолей (ФНОα) в культуре клеток вызывает активацию протеин-тирозин фосфатазы, фосфорилирование и метаболизацию IkBα и, затем, транслокацию фактора Nf-κB в ядро [57].

Nf-kB играет видную роль в регуляции иммуновоспалительных и апоптозных реакций [58]. Его функции в ЦНС предположительно связаны

с регуляцией пластичности синаптической связи. При посредстве Nf-kB осуществляется индукция синтеза ряда ключевых белков, играющих роль в процессах воспаления, иммунном ответе, адгезивных реакциях, среди которых — цитокины, ростовые факторы, металлопротеиназы и другие молекулы, регулирующие образование лейкотриенов, простагландинов и NO в различных клетках организма [59].

5-HT_{1A}-рецепторы. Nf-kB индуцирует 5-HT_{1A}-рецепторы в митогенактивированных Т- и В-лимфоцитах селезенки мыши [60]. Отмечена положительная связь 5-HT_{1A}-рецепторов с активацией Nf-kB в овариальных клетках китайского хомяка [61]. В ответ на стимулы митогенов (а также воспалительных цитокинов, токсических, вирусных и бактериальных продуктов) блокирующие молекулы семейства IkB фосфорилируются комплексом киназ IkB (IKK комплексом) и быстро распадаются по убиквитин-зависимому метаболическому каскаду. Распад блокирующих молекул IkB открывает путь транслокации в ядро свободных димеров нуклеарного фактора Nf-kB с последующей активацией его элементов [62]. Генами-мишенями нуклеарного фактора Nf-kB являются гены, кодирующие цитокины, регуляторы жизненного цикла клетки и антиапоптозные протеины [63]. В итоге факторы активации Nf-kB являются промоутерами выживания клеток и/или их пролиферации; соответственно, блокаторы активности Nf-kB ингибируют активацию лимфоцитов и являются иммуносупрессорами. Стимуляция 5-HT_{1A}-рецепторов усиливает продуцирование Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и интерферона ИФ-γ [64], а также усиливает митогенактивированную пролиферацию Т-лимфоцитов [60] и В-лимфоцитов [65].

5-HT_3-рецепторы. Серотонин активирует внутриклеточную сигналопередачу и стимулирует нуклеарный фактор транскрипции Nf-kB в спленоцитах [60]. Полагают, что этим серотонин стимулирует пролиферацию лимфоцитов. Блокатор 5-HT_3-рецепторов трописетрон блокирует активацию нуклеарного фактора Nf-kB в клетках линии Jurkat.

Таким образом, приведенные данные подчеркивают многообразие путей, серотониновой регуляции иммунной функции организма.

Литература

1. *Ноздрачев А.Д., Баженов Ю. И., Баранникова И. А., Батуев А. С. и др.* Начала физиологии: /Под ред. Акад. А.Д. Ноздрачева. — СПб.: «Лань», 2001.
2. *Юрина Н. А., Торбек В. Э.* Иммунная система и клеточные взаимодействия в иммунных реакциях. В кн.: Гистология. Афанасьев Ю. И. и др., (ред). М., Медицина, 1999, с. 452–475.).
3. *Пальцев, М.А.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной — М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2006.
4. *Яглов В.В., Яглова Н. В.* Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы ее изучения. Вестник РАМН / 2012. — N4. — С. 74–81
5. *Хавинсон В.Ф., Кветная Т. В.* Регуляторные пептиды и гомеостаз. Рос хим журн. 2005; XLIX.1:112–117;
6. *Кветной И.М., Ингель И. Э., Хавинсон В. Х.* Вестн образ разв науки РАЕН, 2001, т. 5, № 2, с. 151–159.
7. *Умрюхин А.Е.* Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма // Фундамент исслед. — 2013. — № 3 (часть 2). — стр. 425–430;
8. *Судаков К.В.* Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 6. — Р. 372–381.;
9. *Судаков К.В.* Иммунные звенья системной организации поведения // Успехи физиологических наук. — 2011. — Т. 42. № 3. — С. 81–96;
10. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 259 с.
11. Серотонинергическая система. Эл ресурс: http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=957. Найдено Гугл 20.03.14 .
12. *Velazquez P.* Surveillance B lymphocytes and mucosal immunoregulation / P. Velazquez, B. Wei, J. Braun // Immunopathol. 2005. — Vol. 26, N4. — P. 453–462.;
13. *Yiang Y.Z.* Interaction of natural killer cells with MHC class 2: Reversal of HLA DR-1 mediated cytolysis by brefelding A / Y.Z. Yiang, D. Couriel, D.A. Mavroudis, P. Lewalle // J. Immunol. — 1996. — Vol. 87, N3. — P. 481–486.
14. *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. — N3. — P. 33–36.
15. *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
16. *Gordon J., Barnes N. M.* Lymphocytes transport serotonin and dopamine: agony or ecstasy? Trends Immunol 2003; 24:438–443.
17. *Solcia E., Rindi G., Buffa R.* Gastric endocrine cells: types, function and growth // Regul. Pept. — 2009. — Vol. 93. — P. 31–35.
18. *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.
19. *Gordon N.M.* Serotonin: a real blast for T cells // Blood. — 2007. — Vol. 109, N8. — P. 3130–3131.
20. *Kushnir-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.
21. *Walther D.J., Peter J. U., Bashammakh S.* Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // Science. — 2003. — Vol. 299. — P. 76.
22. *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, N4. — P. 493–496
23. *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, N7. — P. 6453–6462.

24. *Полякова В.О.* Молекулярно-клеточные механизмы старения тимуса человека. Автореф дис.. докт биол наук. Спб., 2007
25. *León-Ponte M., Ahern G.P., O'Connell P.J.* Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. Blood. 2007 Apr 15;109(8):3139–46.
26. *O'Connell P.J., Wang X., Leon-Ponte M. Et al.* A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. Blood. 2006 Feb 1;107(3):1010–1017.
27. *Meredith E.J., Chamba A., Holder M.J. et al.* Close encounters of the monoamine kind: immune cells betray their nervous disposition. Immunology 2005; 115:289–295.
28. *Boehme S.A., Lio F.M., Sikora L. Et al.* Cutting edge: serotonin is a chemotactic factor for eosinophils and functions additively with eotaxin. J Immunol. 2004 Sep 15;173(6):3599–603.
29. *Andresen V., Camilleri M.* Irritable bowel syndrome: recent and novel therapeutic approaches. Drugs 2006; 66:1073–1088.
30. *Brandt E.B., Strait R.T., Hershko D. Et al.* Mast cells are required for experimental oral allergen-induced diarrhea. J Clin Invest. 2003 Dec;112(11):1666–1677.
31. *Lechin F., van der Dijs B., Orozco B. et al.* Increased levels of free serotonin in plasma of symptomatic asthmatic patients. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77:245–253
32. *Huang J., Li G., Xiang J. Et al.* Immunohistochemical study of serotonin in lesions of chronic eczema. Int J Dermatol. 2004 Oct;43(10):723–726.
33. *Galen C., Chandra N.S., Douglas G.F. et al.* Enteroendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathologic and immunohistochemical characterization // Human Pathology. — 2007. — Vol. 38, N4:570–580.
34. *Gershon M.D.* Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20:3–14.
35. *Sarna S.K.* Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 291;545–555.
36. *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.
37. *Fiorica-Howells E., Maroteaux L., Gershon M.D.* Serotonin and the 5-HT2B receptor in the development of enteric neurons // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 294–305.
38. *Cloëz-Tayarani I., Changeux J.P.* Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. J Leukoc Biol. 2007 Mar;81(3):599–606.
39. *Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. et al.* International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). Pharmacol Rev. 1994 Jun;46(2):157–203.
40. Серотонинергическая система. Эл ресурс: http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=957. Найдено Гугл 20.03.14.
41. *Ximenes V.F., Maghzal G.J., Turner R.* Serotonin as a physiological substrate for myeloperoxidase and its superoxide-dependent oxidation to cytotoxic tryptamine4,5-dione // Biochem. J. — 2009. — Vol. 425, N1. — P. 285–293.].
42. *Dürk T., Panther E., Müller T. et al.* 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPSprimed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes // Intern. Immunol. — 2005. — Vol. 17, N5. — P. 599–606.
43. *Северин Е.С., Родина А.В.* Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии //Успехи биологической химии. — 2006. — Т. 46. — С. 43–64.
44. *Barker E.L., Blakely R.D.* Norepinephrine and serotonin transporters: molecular targets of antidepressant drugs. In: Bloom F.E., Kupfer D.J. (editors). Psychopharmacology: the fours generation of progress. New York: Raven Press, 1995, p. 321–333.
45. *Lesch K.P., Wolozin B.L., Estler H.C., Murphy D.L., Riederer P.* Isolation of a cDNA encording the human brain serotonin transporter. J. Neuronal. Transm., 1993,91,68–73.
46. *Kanner B.I.* Sodium-coupled neurotransmitter transport: structure, function and regulation. J. Exp.Biol., 1994,196, 237–249.
47. *Racke K., Schworer H., Simson G.* Effects of cigarette smoking or ingestion of nicotine on platelet 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels in smokers and non-smokers. Clin. Investig. 1992;70, 201–204.
48. *Serafeim A., Holder M.J., Grafton G. et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors directly signal for apoptosis in biopsy-like Burkitt lymphoma cells. Blood. 2003; 101 (8):3212–3219.
49. *Rudd M.L., Nicolas A.N., Brown B.L. et al.* Peritoneal macrophages express the serotonin transporter. J Neuroimmunol. 2005 Feb;159(1–2):113–118.
50. *Marazziti D., Rossi A., Giannaccini G. Et al.* Presence and characterization of the serotonin transporter in human resting lymphocytes. Neuropsychopharmacology. 1998 Aug;19(2):154–159.
51. *Rotondo A., Giannaccini G., Betti L. Et al.* The serotonin transporter from human brain: purification and partial characterization. Neurochem Int. 1996 Mar;28(3):299–307.
52. *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.
53. *Lesch K.P., Mössner R.* Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? Biol Psychiatry. 1998 Aug 1;44(3):179–192.
54. *Meredith E.J., Holder M.J., Chamba A. Et al.* The serotonin transporter (SLC6A4) is present in B-cell clones of diverse malignant origin: probing a potential anti-tumor target for psychotropics. FASEB J. 2005 Jul;19(9):1187–1189.
55. *Walther D.J., Peter J.U., Winter S. Et al.* Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. Cell. 2003 Dec 26;115(7):851–862.
56. *Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S.* Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // Science. — 2003. — Vol. 299. — P. 76.
57. *Menon S.D., Guy G.R., Tan Y.H.* Involvement of a putative protein-tyrosine phosphatase and I kappa B-alpha serine phosphorylation in nuclear factor kappa B activation by tumor necrosis factor. J Biol Chem. 1995 Aug 11;270(32):18881–18887.
58. *Barnes P.J., Karin M.* Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N. Engl. J.1997; 336:1066–1071.
59. *Рожнов У.А., Алесенко А.В.* Функциональная активность фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а) в центральной нервной системе. Нейрохимия 1999:16(2); 118–132.

60. *Abdouh M., Albert P. R., Drobetsky E. et al.* 5-HT1A-mediated promotion of mitogen-activated T and B cell survival and proliferation is associated with increased translocation of NF-kB to the nucleus. Brain, Behavior, and Immunity. 2004; 18: 24–34.
61. *Cowen D.S., Molino P. B., Manning D. R.* 5-hydroxytryptamine1A receptor-mediated increase in receptor expression and activation of nuclear factor- kB in transfected Chinese hamster ovary cells. Mol. Pharmacol.1997; 5:221–226.
62. *Baldwin A. S. Jr.* The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. Annu. Rev. Immunol. 1996;14, 649–683.
63. *Gerondakis S., Grumont R., Rourke I., Grossmann M.* The regulation and roles of Rel/NF-kappa B transcription factors during lymphocyte activation. Curr. Opin. Immunol. 1998;10, 353–359.
64. *Aune T.M., Golden H. W., McGrath K.M.* Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo. J Immunol. 1994;153:489–498.
65. *Iken K., Cheng S., Fargin A. et al.* Serotonin upregulates mitogen-stimulated B lymphocyte proliferation through 5-HT1A receptors. Cell Immunol. 1995;163:1–9.