

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ СЕРОТОНИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ПРОЦЕССЫ ЕЁ РЕГЕНЕРАЦИИ

Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Беднов И.А., Шур Ю.В.

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121); e-mail: shur1957@mail.ru

В статье представлен обзор литературных данных, свидетельствующий о выраженных регуляторных свойствах серотонина, обеспечивающих его участие в осуществлении ряда физиологических функций: передаче нервных импульсов, регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, гемостаза, сосудистого тонуса, интенсивности метаболических процессов и др. В последние годы серотонин рассматривается как модулятор регенерации печени, поскольку он оказывает влияние не только на сосудистый тонус, но и на пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток. Установлена способность серотонина участвовать в процессах регенерации печени, происходящих на фоне частичной гепатэктомии, а также оказывать протекторные эффекты в условиях её токсического и ишемического повреждения. Продемонстрированное в статье активное митогенное и протекторное действие серотонина доказывает целесообразность дальнейшего изучения свойств его фармакологического аналога с целью расширения возможностей его применения в арсенале средств современной медицины.

Ключевые слова: серотонин, печень, цитопroteкция, регенерация

SOME ASPECTS OF INFLUENCE OF SEROTONIN ON THE MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF THE LIVER AND THE PROCESS OF ITS REGENERATION

Shur V.U., Samotrueva M.A., Mazhitova M.V., Trizno N.N., Bednov I.A., Shur U.V.

Astrakhan state medical university (Russia, 414000, Astrakhan, str. Bakinskaya, 121); e-mail: shur1957@mail.ru

The article provides an overview of the literature data showing pronounced regulatory properties of serotonin to ensure its participation in a number of physiological functions: transmission of nerve impulses, regulate motility of the gastrointestinal tract, hemostasis, vascular tone, intensity of metabolic processes, and others. In recent years, serotonin is considered as a modulator of hepatic regeneration, since it affects not only vascular tonus, but also on the proliferation of fibroblasts and smooth muscle cells. Ability of serotonin participate in the process of liver regeneration taking place against the background of partial hepatectomy, and provide a protective effect in terms of its toxic and ischemic injury. Demonstrated in the article active mitogenic and protective effect of serotonin proves the feasibility of further study of the properties of its pharmacological analogue to empower its application in the arsenal of modern medicine.

Keywords: serotonin, liver, cytoprotection, regeneration

Серотонин (5-гидрокситриптамин – 5-НТ), впервые выделенный в чистом виде из сыворотки крови в 1948 году, в последующем был обнаружен в органах и тканях животных практически всех видов, а также в некоторых растениях [28]. В организме простых многоклеточных животных серотонин осуществляет контроль над многими важными физиологическими функциями, среди которых следует отметить процессы овуляции, секреции инсулина и особенности поведенческих реакций [33, 49, 48].

У млекопитающих наибольшие концентрации 5-НТ локализованы в синапсах центральной нервной системы (ЦНС), а также в энтеро-хромаффинных клетках (ЕС) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являющихся основным местом его синтеза и депонирования. Хотя источником образования 5-НТ в висцеральных органах являются также

тучные клетки, базофилы крови и нейроны ЖКТ [34, 35, 36], тем не менее, основные количества амина (до 60–90 %) в организме человека продуцируются ЕС-клетками, причём более 90 % синтезируемого ЕС-клетками серотонина секретируется в кровь [46]. Небольшие количества серотонина постоянно высвобождаются ЕС-клетками также в просвет ЖКТ, стимулируют перистальтику различных отделов пищеварительного тракта, обеспечивая прохождение через него пищевых масс [4].

В животном организме биологическим предшественником серотонина является аминокислота L-триптофан. В процессах синтеза амина принимают участие ряд ферментов, к которым относятся L-триптофан-гидроксилаза, окисляющая L-триптофан в 5-окситриптофан и L-триптофан-декарбоксилаза, декарбоксилирующая 5-окситриптофан в серотонин. В дальнейшем в результате окислительного дезаминирования под действием моноаминоксидазы (МАО) серотонин превращается в 5-оксииндолилуксусный альдегид, окисляющийся альдегид-дегидрогеназой до 5-гидроксииндолилуксусной кислоты (5-ГИУК), выводимой из организма с мочой [28].

Серотонин, локализованный в ЦНС, выполняет функции нейротрансмиттера, принимающего участие в регуляции настроения, сна, полового и пищевого поведения, формировании чувства боли и др. [4]. Помимо способности модулировать процессы высшей нервной деятельности, 5-НТ оказывает и ряд периферических эффектов. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов, оказывает выраженное влияние на функциональное состояние миокарда, а также и других органов и систем организма [28]. Таким образом, серотонин, выполняя одновременно функции нейромедиатора и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма, как в норме, так и при патологии, играя важную роль в поддержании гомеостаза.

Высокая биологическая активность 5-НТ предполагает наличие к нему определённых рецепторов. Ранее было обнаружено существование трёх типов серотониновых рецепторов – М-рецепторов (получивших своё название в результате установления одного из их антагонистов - морфина), выявленных главным образом в ЦНС, D-рецепторов (антагонист – диэтиламид D-лизергиновой кислоты), содержащихся в ЦНС и гладких мышцах, а также Т-рецепторов (антагонист – типиндол), локализованных в окончаниях афферентных нервов [28]. В настоящее время широкий спектр системных эффектов серотонина связан с идентификацией гораздо большего количества рецепторов, объединённых, в зависимости от их локализации, реализации внутриклеточных эффектов и фармакологического средства в ряд подтипов – 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5, 5-НТ6, 5-НТ7, 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ1D, 5-НТ1С, 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ2С [45].

Синтезированный в ЖКТ и поступивший в кровь серотонин адсорбируется тромбоцитами, которые транспортируют его к широкому ряду тканей, где амин принимает участие во многих физиологических процессах, в том числе в пролиферации и регенерации [20, 13, 24, 38, 45].

Помимо тромбоцитов, в реакциях связывания серотонина принимают участие эритроциты, лейкоциты, тучные клетки и хиломикроны [29, 2]. Способностью накапливать серотонин обладают и макрофаги, утилизирующие амин с целью внутриклеточной регуляции процессов фагоцитоза [2, 4]. В условиях патологии тромбоциты и тучные клетки могут высвобождать значительные количества 5-НТ, что является важным звеном патогенеза таких патологических процессов, как воспаление и аллергия [37, 43].

Наиболее интенсивное дезаминирование свободного 5-НТ в организме происходит в печени, лёгких и плазме крови [32, 1], при этом печень играет весьма значительную роль в инактивации серотонина благодаря наличию специфических ферментных систем, позволяющих ей осуществлять быстрое разрушение 5-НТ не только путём окислительного дезаминирования, но также ацетилирования, фенольного конъюгирования и других механизмов инактивации [1]. Этим объясняется тот факт, что содержание 5-НТ в крови, оттекающей от печени, значительно ниже, чем в крови воротной вены, приносящей к ней кровь из кишечника. Таким образом, серотонин, синтезируемый ЕС-клетками ЖКТ, поступает сначала в портальную систему, проходит через печень, а затем и лёгкие, в которых он также подвергается интенсивному дезаминированию MAO [32].

Различные патологические состояния печени, особенно сочетающиеся с синдромом цитолиза, сопровождаются нарушением многих её функций, в том числе серотонин-разрушающей способности, приводящей к значительному повышению уровня амина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП) [23]. При этом наблюдается прямая корреляционная зависимость между выраженностью синдрома цитолиза и уровнем серотонина в крови: чем тяжелее протекает воспалительный процесс в печени при ХГ и ЦП, тем выше в крови содержание 5-НТ, являющееся результатом порто-системного шунтирования крови, способствующего поступлению в неё больших количеств амина из кишечника и повреждённых гепатоцитов [1]. В свою очередь нарушение серотонин-инактивирующей функции печени при вышеуказанной патологии способствует дальнейшему прогрессированию недостаточности печени вследствие формирования так называемых «порочных кругов патогенеза». Например, оказывая вазоконстрикторный эффект и существенно повышая проницаемость сосудистой стенки, избыточные количества серотонина, накапливающегося в крови в результате нарушения его метаболизма в печени, способствуют увеличению портального давления, усилению отёка и интенсивности

воспаления в печени, что, в свою очередь, крайне неблагоприятно сказывается на течении ХГ и ЦП [1].

В то же время имеются сведения о способности 5-НТ положительно влиять на метаболические процессы в печени и обеспечивать протекторные эффекты в условиях её токсического повреждения. В этом смысле интересны результаты экспериментов Введенской Н. А. и соавторов [6], изучавших влияние эндоксана (химиопрепарата, используемого для лечения онкологических больных) и серотонина на содержание гликогена и развитие жировой дистрофии в печени крыс. Авторами было установлено, что применение однократной высокой дозы эндоксана (100 мг/кг внутривенно) вызывало быстро наступающее и продолжительное (наблюдаемое в течение 30 дней) обеднение ткани печени гликогеном, сочетающееся с развитием тяжёлой жировой дистрофии печёночных клеток. Введение 5-НТ интактным животным в дозе 5 мг/кг массы подкожно на протяжении 10 дней не оказало существенного влияния на содержание гликогена в клетках печени. В то же время, применение серотонина в указанной дозе в течение 10 дней после однократного введения высокой дозы эндоксана не только предотвращало полное исчезновение гликогена из печёночных клеток и развитие жировой дистрофии, но и способствовало более быстрому (на 10 дней раньше, чем у животных, подвергнутых воздействию только одного эндоксана) восстановлению способности клеток печени к его ресинтезу и накоплению. Таким образом, 5-НТ, а возможно и продукты его метаболизма оказывают выраженное нормализующее влияние на процессы углеводного обмена в ткани печени, повреждённой применением высокой дозы эндоксана.

Не менее любопытны результаты исследований, проведённых позже на собаках Горпинич А. Б. и соавторами [11], также обнаружившими протекторный эффект серотонина, но уже в отношении ишемизированной печени. После произведённой лапаротомии, перед пережатием на 30 минут печёочно-двенадцатиперстной связки эластичным кишечным жомом собакам внутривенно вводился раствор серотонина адипината, после устранения окклюзии тот же препарат вводился повторно. Брюшную полость затем послойно ушивали наглухо. Спустя сутки из печени брали материал для морфологического исследования. У контрольных животных, не получавших препарат, были обнаружены дистрофия и некроз гепатоцитов. В группе животных, у которых пережатие связки сочеталось с введением серотонина, при морфологическом исследовании видимых нарушений структуры печёночной ткани выявлено не было. Данный феномен, по мнению авторов, обусловлен способностью экзогенного 5-НТ сначала повышать общую ёмкость серотониновых рецепторов печени, а затем и вытеснять из них лиганды, накопившиеся вследствие её ишемии. В результате данного воздействия экзогенного серотонина, как считают авторы исследования, происходит

восстановление чувствительности серотониновых рецепторов к эндогенным концентрациям амина, что влечёт за собой нормализацию вазомоций, регионального кровотока и метаболических процессов в печени.

Наряду с обнаруженными протекторными эффектами серотонина установлено, что он, тем не менее, может играть важную роль в развитии некоторых иммунопатологических реакций, возникающих в печени при вирусных гепатитах и протекающих с участием вирусиндуцированных CD8 Т-лимфоцитов. Выявлено, что инфицирование вирусом клеток печени способствует притоку к ней содержащих серотонин тромбоцитов, степень активации которых коррелирует с выраженностью нарушений микроциркуляции в печёночных синусоидах, величиной вирусной нагрузки и нарастанием глубины иммунопатологического повреждения гепатоцитов. В эксперименте блокада выхода 5-НТ из тромбоцитов сопровождалась восстановлением кровотока в синусоидах, ускоренным клиренсом вирусов из печени и снижением выраженности CD8Т-клеточно-зависимого повреждения гепатоцитов. В противоположность этим реакциям введение инфицированным животным 5-НТ тормозило поступление в печень активированных CD8 Т-лимфоцитов, приводило к возрастанию репликативной активности вирусов и усугубляло её иммунопатологическое повреждение. Таким образом, возможно, что серотонин способствует персистенции вирусов в печени, приводя при этом к интенсификации в ней вирусиндуцируемых иммунопатологических реакций [16].

Особый интерес представляют сведения о влиянии 5-НТ на процессы клеточной пролиферации. Установлено, что серотонин может выступать в качестве регулятора клеточного деления в тканях многоклеточных организмов на различных этапах онтогенеза [9, 10, 25, 26], а его накопление в регенерирующих тканях [31, 21] позволяет предположить участие амина как в пусковом механизме пролиферации, так и в снижении активности её ингибиторов (например, кейлонов) [15]. В первичных культурах эмбриональных фибробластов мыши и человека серотонин в концентрации 10^{-7} стимулировал размножение клеток [9]. Длительное же воздействие антагонистов серотонина на оплодотворённые яйцеклетки приводило к уменьшению количества нормальных митотических веретен и отчётливой дезорганизации их нитей. Многочисленные ядра, расположенные по периферии таких не дробящихся эмбрионов, представляли собой скопления неразошедшихся хромосом. Характерной особенностью отсутствия эффектов серотонина являлось также появление «полубластул» – эмбрионов, состоящих из большого многоядерного бластомера и многочисленных, правильно расположенных одноядерных бластомеров. Появление таких эмбрионов являлось, по-видимому, результатом избирательной блокады цитотомии в одном из бластомеров, возникающей на стадии 2 или (реже) 4–8 бластомеров [5]. Стимулирующий

эффект 5-НТ в первичных культурах эмбриональных фибробластов мыши и человека, а также в пассируемых культурах L (фибробласты мыши) и MA (почечные клетки обезьяны) полностью предотвращался предварительным введением антагонистов серотонина – ципрогептадина, морфина и типиндола, являющихся специфическими блокаторами серотонинреактивных структур D-, M- и T-типа, которые сами по себе в использованных концентрациях не оказывали влияния на клеточную пролиферацию. Таким образом, было установлено, что стимулирующее действие серотонина в данном случае осуществляется посредством всех трёх типов специфических серотониновых рецепторов, присутствующих на культивируемых клетках [10], а также, возможно и с участием недифференцированных рецепторов 5-НТ [20].

Помимо усиливающего влияния на пролиферативную активность эмбриональных фибробластов, оказалось, что серотонин обладает ещё и способностью стимулировать их морфогенетическую функцию, одним из проявлений которой является усиление процесса адгезии фибробластов к субстрату. При отдельном изучении эффектов экзогенного серотонина в отношении процессов адгезии и размножения культивируемых фибробластов (L-клетки, первичные культуры фибробластоподобных клеток мыши и человека) выяснилось, что введение 5-НТ в среду в момент посева сокращало время прикрепления клеток к стеклу, тогда как введение в 2- и 6-часовые культуры стимулировало пролиферативную активность прикрепившихся к стеклу клеток. Усиленная адгезия, так же, как и пролиферация фибробластов обусловлены специфической рецепцией серотонина, так как эти эффекты не обнаруживались в присутствии специфических фармакологических антагонистов амина ципрогептадина и типиндола, блокирующих в клетках соответствующие рецепторы [9].

Имеются убедительные доказательства стимулирующего влияния экзогенного 5-НТ на эритропоэз [24] и иммуногенез [13]. Об этом же свидетельствуют высокие концентрации и эндогенного серотонина, обнаруженные в кроветворной и иммунокомпетентной тканях, отличающихся, как известно, способностью к быстрой пролиферации [22]. Выраженные высокие уровни амина в кроветворной и иммунокомпетентной тканях наблюдались также и в условиях стимуляции эритропоэза, вызванного острой гипоксией [19]. При синдроме анемии (железодефицитная анемия, витамин В₁₂-дефицитная анемия, острые лейкозы, множественная миелома) отмечено состояние устойчивой гиперсеротонинемии, сохраняющейся даже после проведения специфической терапии [14].

Существует достаточное количество доказательств, указывающих на причастность серотонина к процессам регенерации печени. Удивительная способность печени к регенерации после частичной резекции или травмы является уникальным свойством, позволяющим данному органу полностью сохранять свои высоко дифференцированные

функции. При этом сама методика частичной гепатэктомии (ЧГЭ) широко используется в качестве экспериментальной модели, предназначенной для понимания основных механизмов регенерации печени, в том числе и для изучения роли серотонинергической системы в этом сложном процессе [45]. Так, ранее Вставской Ю. А. [7] изучалось влияние экзогенного серотонина на восстановление печени после ЧГЭ. Серотонин креатинин-сульфат, введённый подкожно дважды через 6 и 27 часов после операции в дозе 0,5 мг/кг (2,8 мкмоль/кг), усиливал митотическую активность в печени мышей в период максимальной пролиферации (от 24 до 45 часов). Выраженный прирост массы печени под влиянием 5-НТ наблюдался автором к концу 5-х суток регенерации и сохранялся в течение 8 суток. Таким образом, было установлено, что в процессах пролиферации в печени способны участвовать не только эндогенный серотонин, как выяснили Удовицина Т. И. и Вставская Ю. А. [30], но и экзогенный серотонин.

В результате проведённых ранее исследований было установлено, что экзогенный 5-НТ стимулирует процессы пролиферации в ткани печени как в высоких [27], так и в малых дозах, соответствующих его нормальной концентрации в печёночной ткани [31, 20]. Серотонин продемонстрировал своё стимулирующее влияние на процессы пролиферации в печени мышей после ЧГЭ, при условии введения амина в дозах, близких к физиологическим концентрациям в организме (1мг/кг), на ранних этапах регенерации печени [31]. Как выяснилось, оптимальным условием для регенерации печени оказалось введение 5-НТ в физиологических дозах (0,5–1 мг/кг) спустя 6 часов после ЧГЭ (в фазу G₁ митотического цикла). Предполагается, что в определённый момент R в клетках, находящихся в фазе G₁, срабатывает специфический регуляторный механизм переключения клетки из состояния покоя в состояние деления. Не исключено, что серотонин является одним из факторов, активирующих данный механизм [8].

После проведённой в эксперименте ЧГЭ Кулинским В. И. с соавторами [21] были обнаружены фазные изменения содержания серотонина в печени. Снижение количества амина в регенерирующей после ЧГЭ печени коррелировало с усилением её митотической активности. По мнению авторов, резкое снижение содержания 5-НТ в печени связано с его мобилизацией в процессе регенерации, компенсируемой повышенным поступлением серотонина в печень из кровотока.

Ключевым событием в активации пролиферации печени является взаимодействие серотонина с его рецепторами. Серотонинреактивные структуры, через которые стимулируются процессы пролиферации, долгое время не удавалось отнести ни к одному «чистому» типу. Предполагалось, что они носят недифференцированный характер и поэтому могут взаимодействовать как с D-, так и с M-серотонинергическими веществами (как

агонистами, так и антагонистами), и, в меньшей степени, даже с Т-тропными веществами [20].

Оказывать стимулирующее влияние на пролиферацию печени могут как молекулы 5-НТ, непосредственно поступающие в неё из кровотока, так и молекулы, мобилизованные из предварительно аккумулированного в печени пула амина [21].

Кроме серотонина, увеличение митотического индекса (МИ) в регенерирующей после ЧГЭ печени вызывают также его предшественник 5-гидрокситриптофан (5-ГТФ), ингибитор моноаминоксидазы (МАО) 0-хлор-паргилин и их комбинация, приводящие к повышению концентрации 5-НТ в печени. В то же время вещества, снижающие концентрацию амина – резерпин и его сочетание с ингибитором L-триптофан-гидроксилазы п-хлор-фенилаланином (п-ХФА), чётко понижали МИ. Сходные результаты были получены Удовициной Т. И. и Вставской Ю. А. [30], обнаружившими повышение уровня эндогенного серотонина в регенерирующей печени и стимуляцию её митотической активности при отдельном и комбинированном введении 5-ГТФ и ингибитора МАО хлорзимины. При этом п-ХФА и резерпин снижали содержание эндогенного серотонина и МИ в регенерирующей печени. При этом следует отметить, что после ЧГЭ в регенерирующей печени обнаружено снижение активности МАО, приводящее к повышению уровня 5-НТ в её ткани [21].

Наращение митотической активности в печени связано, по мнению Кулинского В. И. с соавторами [21] с действием самого серотонина, а не его метаболита 5-ГИУК (5-гидроксииндолилуксусной кислоты). В то же время не исключается способность 5-ГИУК самостоятельно стимулировать митотическую активность регенерирующей печени [27].

Особый интерес представляют работы Копланского А. Р. [17, 18], изучавшего динамику обеспеченности 5-НТ основных структур тимуса в различные сроки восстановительной регенерации печени после ЧГЭ 2/3 органа, что позволило расширить знания о роли и степени участия этого центрального органа иммуногенеза в сохранении тканевого гомеостаза и способствовало пониманию некоторых механизмов функционирования иммунной системы при регенераторных процессах. Известно, что иммунная система принимает непосредственное участие в регуляции репаративных и пролиферативных процессов [3]. При этом вполне очевидно, что работа центральных и периферических органов иммунитета, а именно – формирование иммунного ответа на антиген, поддержание иммунного гомеостаза и взаимодействие с другими системами живого организма осуществляются при участии нейромедиаторов и биологически активных веществ, одним из которых является серотонин [12]. Следовательно, биоаминные сдвиги в органах иммуногенеза способны оказывать влияние не только на состояние их функциональной активности, но и на развитие репаративных процессов в повреждённых тканях. Для детального исследования морфо-

люминесцентной картины клеток и динамики уровня 5-НТ автором были выбраны следующие структуры тимусной дольки: субкапсулярные и премедулярные люминесцирующие клетки, а также лимфоциты тимусной паренхимы (timoциты). Автором обнаружено уменьшение количества субкапсулярных клеток, рассеянных в корковой паренхиме тимуса, уже спустя 0,25 часа после ЧГЭ. В дальнейшем процесс опустошения корковой зоны прогрессировал и достигал своего максимума к 4 часам. Каждая отдельно взятая субкапсулярная клетка, оставшаяся к данному сроку после резекции печени, визуальнo не отличалась от аналогичной клетки интактной вилочковой железы. Опустошение охватывало также и премедулярную зону тимуса. Люминесцирующие клетки этого слоя, располагаясь у интактных крыс компактно, формировали на границе с мозговым веществом тимусной дольки замкнутую цепочку.

В процессе восстановительной регенерации печени через 0,25 часа после резекции органа отмечалась фрагментация этой цепочки за счёт уменьшения образующих её клеток, достигающая своего апогея к 4 часам. Оставшиеся к этому сроку премедулярные люминесцирующие клетки мало чем отличались от «нормальных», были значительно крупнее субкапсулярных, имели гораздо большие, чем у них, плотно упакованные цитоплазматические гранулы. Через 16 часов после ЧГЭ корковое вещество тимуса, включая субкапсулярную и премедулярную зоны, начинало быстро пополняться люминесцирующими клетками. Процесс «заселения» этого слоя паренхимы неуклонно прогрессировал, и к 36 часам субкапсулярная зона была буквально «нафарширована» люминесцирующими элементами. Премедулярная цепочка люминесцирующих клеток к этому сроку полностью восстанавливалась. В эти сроки (32–36 часов после резекции печени) корковое вещество начинало пальцевидно вдаваться в мозговое, в последнем появлялись так называемые «ложные фолликулы». Субкапсулярные клетки тимусной дольки в этот период репаративной регенерации печени выглядели по-разному, одни из них имели цитоплазму, набитую плотно упакованными гранулами, другие выглядели крайне истощенными, с мелкой, разреженной зернистостью. Тимоцитарная паренхима на протяжении всего эксперимента изменялась мало.

У интактных крыс наивысший уровень 5-НТ документировался в премедулярных люминесцирующих клетках. Более низкий уровень амина определялся в субкапсулярных люминесцирующих клетках, а самый низкий уровень серотонина отмечался в тимоцитарной паренхиме, причём в тимоцитах коркового слоя он превышал таковой в тимоцитах мозгового вещества. Через 0,25 часов после ЧГЭ происходило незначительное падение уровня серотонина в премедулярных люминесцирующих клетках, достигавшее максимума к 0,5 часам. Наблюдаемый автором эффект связан, вероятнее всего, с выбросом амина из этих

клеток. Последующее повышение уровня серотонина в премедуллярных люминесцирующих клетках связано, скорее всего, с началом его синтеза. Увеличение количества 5-НТ в субкапсулярных люминесцирующих клетках и тимоцитов обоих слоёв паренхимы тимуса обусловлено их способностью поглощать и накапливать биологически активные вещества. Процесс перераспределения серотонина между структурами тимуса направлен, по мнению автора, на обеспечение биоaminaми работающей в период регенерации печени тимоцитарной паренхимы, поскольку тимоциты, как правило, не могут самостоятельно синтезировать серотонин. Динамика уровня серотонина в ранний период регенерации печени (от момента повреждения до 4 часов включительно) имела отличие от вульгарных стрессов и в общих чертах совпадала с медиацией 5-НТ в структурах тимуса при антигенном стимуле [37]. Это позволяет думать о том, что в ранний (до 4 часов) период регенерации печени идёт формирование иммунного ответа.

В дальнейшем, несмотря на волнообразность процесса, начиналось постепенное возрастание уровня серотонина во всех изучаемых структурах тимуса. Максимальная обеспеченность серотонином структур тимуса наблюдалась с 4 до 16 часов после частичной резекции печени. Именно этот период (с 4 до 17 часов после ЧГЭ), отмечен как время, когда лимфоциты обладают наибольшей способностью стимулировать регенерацию печени. По данным литературы [3], указанное время является периодом наивысшего напряжения иммунитета при регенерации печени. Он отмечен возрастанием антителогенеза и увеличением содержания в крови Т-хелперов. С 16 до 36 часов после ЧГЭ наблюдается падение уровня 5-НТ в структурах тимуса. Данный период восстановительной регенерации печени сопровождается стимуляцией Т-супрессоров и последующим усилением пролиферативной активности клеток регенерирующего органа [18]. Таким образом, исследование показало, что в ходе регенераторного процесса в печени, развивающегося вследствие её повреждения, имеет место изменение характеристики гуморального серотонинергического компонента микроокружения лимфоцитов тимуса.

В процессах посттравматической регенерации печени не менее интересна роль тромбоцитов, участвующих в них с помощью 5НТ-опосредованных механизмов [47]. Так, в экспериментах на мышях тромбоцитопения или нарушение функции тромбоцитов приводили к замедлению скорости процессов пролиферации клеток печени после ЧГЭ [38]. Сходные результаты были получены и в экспериментах с моделированием 60-минутной нормотермической ишемии-реперфузии печени. Ингибирование функций тромбоцитов у мышей достигалось скормливанием животным клопидогреля, а иммунная тромбоцитопения вызывалась путём внутрибрюшинной инъекции анти-CD41 антител. Дефицит периферического серотонина создавался путём ингибиции фермента L-триптофан-

гидроксилазы, ограничивающего скорость синтеза периферического серотонина. Степень травматизации печени авторы определяли по уровню АСТ в крови и гистологическому анализу некротизированной области печени, а степень её регенерации исследовали с помощью подсчёта количества клеток, содержащих ядерный антиген, а также путём иммуногистохимического определения в гепатоцитах Ki67, являющегося маркёром клеточной пролиферации. Тромбоцитопения и ингибирование функции тромбоцитов приводили к ухудшению скорости процессов регенерации печени после её нормотермической ишемии-реперфузии, но в большей степени эти признаки наблюдались у мышей, с дефицитом периферического серотонина. При этом у мышей, лишенных периферического 5-НТ, в целом наблюдался нормальный характер ремоделирования ткани печени. Таким образом, тромбоциты и тромбоцитарный серотонин являются посредниками в процессах регенерации печени, при этом, периферический серотонин не оказывает никакого влияния на ремоделирование её ткани в условиях нормотермической ишемии-реперфузии [44].

При ишемии-реперфузии печени тромбоциты, по-видимому, играют двойную роль. С одной стороны, связываясь с активированными эндотелиоцитами печёночных синусоидов, тромбоциты способны индуцировать их апоптоз, с другой стороны, тромбоцитарный серотонин участвует в репарации ткани печени, подвергнутой ишемии и частичной резекции. В то же время тромбоциты и содержащийся в них 5-НТ, как указывалось выше, способны усугублять течение вирусного гепатита, оказывая негативное влияние на состояние микроциркуляции в печени [41].

Доказательства причастности серотонина к процессам регенерации печени получены и в результате наблюдений за изменениями экспрессии различных подтипов рецепторов 5-НТ в регенерирующей печени [45]. Установлено, что после ЧГЭ в печени увеличивается экспрессия 5-НТ2А и 5-НТ2В подтипов серотониновых рецепторов. В свою очередь, введение животным антагонистов данных рецепторов 5-НТ препятствовало регенерации печени, также её интенсивность была снижена у мышей, лишенных фермента L-триптофан-гидроксилазы, ответственного за синтез амина в организме млекопитающих [38]. Существенное увеличение скорости пролиферации клеток штамма L-02 культуры тканей гепатоцитов человека, отмеченное в результате действия селективного агониста 5-НТ рецепторов квипазина, отличающегося высоким сродством к 5-НТ1D, 5-НТ2В и 5-НТ2С подтипам рецепторов, в очередной раз является подтверждением митогенной активности 5-НТ [42].

Таким образом, можно сделать заключение о том, что серотонин обладает выраженными митогенными свойствами и активно участвует в регенеративных процессах. Начиная с момента открытия его влияния на процессы регенерации печени, 5-НТ заслужил

самого пристального внимания в изучении его роли в физиологии и патологии данного органа. Экзогенный и тромбоцитарный 5-НТ, а также его агонисты инициируют процессы регенерации печени после ЧГЭ, стабилизируют состояние печёночной микроциркуляции, улучшают синусоидальную перфузию и стимулируют сниженную регенерацию печени у старых мышей [40]. Кроме пролиферации гепатоцитов, серотонин в качестве аутокринно-паракринного сигнала регулирует процессы регенерации желчных протоков, обеспечивая, таким образом, полноценное восстановление ткани печени после её травмы и ишемии-реперфузии [40, 44]. Принимая во внимание выраженные прорегенераторные свойства амина, предложено рассматривать уровень тромбоцитарного серотонина в качестве важного маркёра, позволяющего прогнозировать варианты клинического исхода и степень вероятности развития послеоперационной дисфункции печени после ЧГЭ у человека [50].

В то же время 5-НТ, вследствие своих вазоактивных и иммуномодулирующих эффектов, способен усугублять течение вирусного гепатита [41] и играть решающую роль в прогрессировании стеатогепатита и фиброза печени [39]. Наконец, и не без оснований, не исключается участие 5-НТ в развитии различных форм первичной карциномы печени, таких как холангио- и гепато-целлюлярная карцинома [40].

Все перечисленные свойства позволяют отнести серотонин как к «друзьям», так и к «врагам» печени и лишний раз обозначают потенциал амина в качестве фармакологической мишени не только при изучении патогенеза различных форм патологии печени, но и в разработке новых стратегий их терапии.

Список литературы

1. Алексеева А. С. Показатели обмена серотонина у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени / А. С. Алексеева, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 11. – С. 512-514.
2. Андреев С. Н. Роль хиломикронов и макрофагов в связывании экзогенного серотонина // Морфология и люминесцентная гистохимия: межвузовский сборник Чувашского гос. ун-та им. И. Н. Ульянова (под ред. Д. С. Гордона). – Чебоксары: Изд-во ЧГУ, 1983. – С. 84-89.
3. Бабаева А. Г. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей / А. Г. Бабаева, Н. М. Геворкян, Е. А. Зотиков. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 108 с.
4. Баринов Э. Ф. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 2. – С. 4-13.
5. Бердышева Л. В. Цитологический анализ действия холино-, адрено- и

серотонинолитиков на оплодотворённые яйцеклетки морского ежа / Л. В. Бердышева, Л. Н. Маркова // Цитология. – 1967. – Т. IX. – С. 912-921.

6. Введенская Н. А. Влияние эндоксана и серотонина на содержание гликогена и развитие жировой дистрофии в печени крыс / Н. А. Введенская, Ю. К. Манько, С. Ф. Юшков // Вопросы онкологии. – 1967. – Т. XIII. – № 8. – С. 122.

7. Вставская Ю.А. Динамика митотической активности и восстановления массы регенерирующей печени под влиянием серотонина // Регуляторные эффекты и обмен моноаминов и циклонуклеотидов: сборник научных трудов Красноярского гос. мед. ин-та МЗ РСФСР (под. ред. проф. В. И. Кулинского). – Красноярск: Изд-во Красноярского гос. мед. ин-та, 1981. – Вып. 3. – С. 83-87.

8. Вставская Ю.А. Серотонин и регенерация печени // Моноамины и циклонуклеотиды: регуляция метаболизма и медицинское значение: сборник научных трудов Красноярского гос. мед. ин-та МЗ РСФСР (под. ред. проф. В. И. Кулинского). – Красноярск: Изд-во Красноярского гос. мед. ин-та, 1987. – С. 89-94.

9. Гедеванишвили М.Д. Фармакологический анализ стимулирующего действия серотонина на пролиферацию в клеточных культурах / М.Д. Гедеванишвили, Л.Е. Цуцунава // Цитология. – 1978. – Т. XX. – № 6. – С. 686-688.

10. Гедеванишвили М.Д. Серотонин независимо стимулирует адгезию и размножение фибробластов в культуре / М.Д. Гедеванишвили, Л.Е. Цуцунава, Н.А. Малазония // Цитология. – 1982. – Т. 24. – № 2. – С. 224-226.

11. Горпинич А.Б., Симоненков А.П., Должиков А.А. и др. Способ коррекции ишемического поражения печени в условиях её обескровливания // Патент России № 2134576 от 11.03.1998.

12. Девойно Л.В. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций (серотонин, дофамин). – Новосибирск: Наука, 1983. – 234 с.

13. Елисеева Л.С. Серотонинергическая иммуномодуляция и её механизмы // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): материалы I Российского Конгресса по патофизиологии с международным участием. – М.: Изд-во РГМУ, 1996. – С. 148.

14. Жилкова Н.Н. Калликреин-кининовая система и биогенные амины у больных с синдромом анемии: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 317с.

15. Захаров В.В. Взаимосвязь серотонина и продуктов липопероксидации в процессе заживления ран в эксперименте / В.В. Захаров, Л.А. Мамедов, С.А. Мещерякова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – № 6. – С. 690-693.

16. Ивашкин В. Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 2. – С. 8-13.

17. Копланский А. Р. Люминесцентно-гистохимический и цитоспектро-фотометрический анализ серотонина структур тимуса при регенерации печени // Медицинский журнал Чувашии. – 1995. – Т. 5.– № 3–4. – С. 119-125.

18. Копланский А. Р. Регенерация печени и кожи изменяет статус гистамина и серотонина в тимусе // Российские морфологические ведомости. – 1996. – № 2 (5). – С. 91-97.

19. Кулинский В. И. Динамика серотонина в тканях при острой гипоксии (феномен и его возможное значение) / В. И. Кулинский, В. В. Нефедова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – Т. 61. – № 2. – С. 175-177.

20. Кулинский В. И. Исследование рецепторов, опосредующих стимуляцию серотонином регенерации печени мышей / В. И. Кулинский, А. С. Саратиков, Ю. А. Вставская, Т. И. Удовицина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1983. – Т. 95. – № 1. – С. 89-91.

21. Кулинский В. И. Сопоставление изменений митотической активности и концентрации серотонина в регенерирующей печени / В. И. Кулинский, Т. Н. Удовицина (Черкасова), Ю. А. Вставская, С. А. Рыков // Вопросы мед. химии. – 1983. – № 2. – С. 104-107.

22. Кулинский В. И. Серотонин кроветворной и иммунокомпетентной тканей разных видов млекопитающих / В. И. Кулинский, Т. И. Черкасова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1974. – Т. 78. – № 8. – С. 71-74.

23. Милютин М. А. Диагностическое значение определения триптамина при хронических заболеваниях печени / М. А. Милютин, Т. И. Гожева, Н. Я. Маньлова // Биологическая роль и обмен моноаминов и циклонуклеотидов: Сб. научных трудов Красноярского гос. мед. ин-та МЗ РСФСР (под ред. профессора В. И. Кулинского). – Красноярск: Изд-во Красноярского гос. мед. ин-та, 1983. – С. 114-120.

24. Нефедова В. В. Влияние серотонина на содержание и пролиферативную активность стволовых кроветворных клеток костного мозга // Проблемы современной аграрной науки: материалы международной заочной научной конференции. – Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2011. – С. 74-76.

25. Отеллин В. А. Изучение митотической активности и дегенерации клеток дорсолатеральной стенки переднего мозгового пузыря эмбрионов крыс на модели эктопической нейротрансплантации / В. А. Отеллин, Е. С. Петрова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – № 8. – С. 237-240.

26. Отеллин В. А., Петрова Е. С. Серотонин принимает участие в регуляции гистогенетических процессов в эмбриональном неокортексе крыс / В. А. Отеллин, Е. С. Петрова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – № 3. – С. 344-348.

27. Пухальская Е. Ч. Действие серотонина на митотическую активность в некоторых органах крыс и блокада моноаминоксидазы / Е. Ч. Пухальская, Ю. К. Манько // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1964. – № 11. – С. 107-110.
28. Симоненков А. П. Синдром серотониновой недостаточности / А. П. Симоненков, В. М. Ключев. – М.: Изд-во Бином, 2013. – 96 с.
29. Смердова В. В. Биогенные амины в структурах периферической крови крыс при экзогенном и эндогенном повышении уровня серотонина в организме // Морфология и гистохимия тканей в норме, патологии и эксперименте: межвузовский сборник Чувашского гос. ун-та им. И. Н. Ульянова / под ред. Д. С. Гордона. – Чебоксары: Изд-во ЧГУ, 1982. – С. 24-28.
30. Удовицина (Черкасова) Т. И. Влияние эндогенного серотонина на митотическую активность регенерирующей печени мышей / Т. И. Удовицина (Черкасова), Ю. А. Вставская // Регуляторные эффекты и обмен моноаминов и циклонуклеотидов: сборник научных трудов Красноярского гос. мед. ин-та МЗ РСФСР / под ред. проф. В. И. Кулинского. – Красноярск: Изд-во Красноярского гос. мед. ин-та, 1981. – Вып. 3. – С. 87-91.
31. Черкасова Т. И. Изучение возможного влияния серотонина на пролиферативные процессы в регенерирующей печени мышей / Т. И. Черкасова, Ю. А. Вставская // Регуляторные эффекты и обмен моноаминов и циклонуклеотидов: сборник научных трудов Красноярского гос. мед. ин-та МЗ РСФСР / под ред. проф. В. И. Кулинского. – Красноярск: Изд-во Красноярского гос. мед. ин-та, 1979. – Вып. 2. – С. 71-76.
32. Шур В. Ю. Метаболическая функция лёгких и серотонинергические процессы при острой дизентерийной и дифтерийной интоксикациях (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 1989. – 214 с.
33. Anstey M. L. Serotonin mediates behavioral gregarization underlying swarm formation in desert locusts / M. L. Anstey, S. M. Rogers, S. R. Ott, M. Burrows, S. J. Simpson // Science. – 2009. – Vol. 323. – P. 627-630.
34. Gingrich J. A. Dissecting the role of serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice / J. A. Gingrich, R. Hen // Psychopharmacology. – 2001. – Vol. 155. – P. 1-10.
35. Gordon N. M. Serotonin: a real blast for T cells // Blood. – 2007. – Vol. 109. – No. 8. – P. 3130-3131.
36. Guanglin C. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion / C. Guanglin, L. W. Helge // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. No. 4. – P. 493-496.
37. Kushnir-Sukhov N. M. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release / N. M. Kushnir-Sukhov, G. M. Brown, Y. Wu // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – P. 498-

38. Lesurtel M. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration / M. Lesurtel, R. Graf, B. Aleil, D. J. Walther, Y. Tian, W. Jochum, C. Gachet, M. Bader, P. A. Clavien // *Science*. – 2006. –7. – Vol. 312 (5770). – P. 104-107.
39. Lesurtel M. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: and old molecule for new perspectives / M. Lesurtel, C. Soll, R. Graf, P. A. Clavien // *Cell Mol Life Sci*. – 2008. – Vol. 65(6). – P. 940-952.
40. Lesurtel M. Serotonin: a double-edged sword for the liver? / M. Lesurtel, C. Soll, B. Humar, P. A. Clavien // *Surgeon*. – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 107-113.
41. Lisman T. The role of platelets in liver inflammation and regeneration / T. Lisman, R.J. Porte // *Semin Thromb Hemost*. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 170-174.
42. Liu Y. Serotonin receptor agonist quipasin promotes proliferation and apoptosis of human hepatocyte strain / Y. Liu, Z. Y. Zhang // *Hepatobiliary Pancreas Dis Int*. – 2009. – Vol. 8. – P. 278-281.
43. Mawe G. M. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome / G. M. Mawe, M. D. Coates, P. L. Moses // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2006. – Vol. 23. – P. 1067-1076.
44. Nocito A. Platelets and platelet-derived serotonin promote tissue repair after normothermic hepatic ischemia in mice/ A. Nocito, P. Georgiev, F. Dahm, W. Jochum, M. Bader, R. Graf, P. A. Clavien // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45(2). – P. 369-376.
45. Papadimas G. K. The emerging role of serotonin in liver regeneration / G. K. Papadimas, K. N. Tzirogiannis, M. G. Myconiatis, A. D. Grypioti, G. A. Manta, G. I. Panout-sopoulos // *Swiss Med Wkly*. – 2012. – Vol. 142. – P. 135-148.
46. Peghini P. I. Effect of chronic hypergastrinemia of human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas / P. I. Peghini, B. Annibale, C. Azzoni // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 123. No. 1. – P. 68-85.
47. Pereboom I. T. Platelets in liver transplantation: friend or foe? / I. T. Pereboom, T. Lisman, R. G. Porte // *Liver Transpl*. – 2008. – Vol. 14 (7). – P. 923-931.
48. Ruaud A. F. Serotonin and insulin signaling team up to control growth in *Drosophila* / A. F. Ruaud, C. S. Thummel // *Genes Dev*. – 2008. – Vol. 22. – P. 1851-1855.
49. Srinivasan S. Serotonin regulates *C. elegans* fat and feeding through independent molecular mechanisms / S. Srinivasan, L. Sadegh, I. C. Elle, A. G. Christensen, N. J. Faergeman, K. Ashrafi // *Cell Metab*. – 2008. – Vol. 7. – P. 533-544.
50. Starlinger P. Evidence for serotonin as a relevant inducer of liver regeneration after liver resection in humans / P. Starlinger, A. Assinger, S. Haegele, D. Wanek, S. Zikeli, D. Shauer, P. Birner, E. Fleischmann, B. Gruenberger, C. Brostjan, T. Gruenberger // *Hepatology*. – 2014. – Vol.

60 (1). – P. 257-266.

Рецензенты:

Горст В. Р., д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань.

Курьянова Е. В., д.б.н. доцент, профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», г. Астрахань.