

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

В.Ф. Ахметзянов, И.А. Латфуллин, Р.Р. Нигматуллина

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. – проф. И.А. Латфуллин) Казанского
государственного медицинского университета

Нейрогормон серотонин (5-гидрокситриптамин – 5-НТ) является представителем биогенных аминов, синтезируется серотонинергическими нейронами ЦНС и на периферии клетками APUD системы кишечника. Его источником служит аминокислота L-триптофан, а биосинтез осуществляется с помощью ферментов триптофангидроксилазы и декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Триптофангидроксилаза кодируется двумя изоформами – trh1, trh 2, которые экспрессируются соответственно в APUD системе и ЦНС [6, 37]. Разрушается серотонин моноаминоксидазой А. Серотонин, синтезированный на периферии, из межклеточного пространства поступает в кровь, где захватывается с помощью серотонинового переносчика тромбоцитами и депонируется в гранулах везикулярным переносчиком моноаминов. Содержание серотонина в плазме ничтожно мало – $0,971 \pm 0,08$ мкмоль, в тромбоцитах же его концентрация существенно выше [12]. Гематоэнцефалический барьер непроницаем для серотонина.

Как нейротрансмиттер серотонин обладает центральными и как нейрогормон – периферическими эффектами. В ЦНС он модулирует высшую нервную деятельность, включая сон и бодрствование, настроение, аппетит, ноцицепцию, материнское и сексуальное поведение [14]. Общеизвестна его роль в развитии таких психических расстройств, как маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, депрессия, тревожные состояния, нарушения пищевых мотиваций [17, 21]. Серотонинергические нейроны, локализуясь в нейронах шва, участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы [5].

Периферический серотонин играет роль в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, уровня глюкозы в крови [10], в активации тромбообразования, регуляции сосудистого тонуса и АД [35], сердечного ритма, силы сердечных сокращений [1, 2, 3, 40]. Серотонинергическая система является звеном патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, легочной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности [8, 36]. Возможно, что дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии являются результатом генетических сбоев данной нейрогормональной системы [23, 24].

Широкий спектр эффектов серотонина объясняется наличием 15 типов рецепторов, объединенных в зависимости от локализации, внутриклеточ-

ных эффектов и фармакологического средства в следующие типы: 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5, 5-НТ6, 5-НТ7. Все рецепторы, за исключением 5-НТ3, ассоциированы с G-белком, семикратно пронизывающим мембрану. 5-НТ3 рецептор – ионный канал для K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , обеспечивающий быструю деполяризацию мембраны. Рецепторы 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ1D и 5-НТ4 активируют аденилатциклазный внутриклеточный каскадный механизм, 5-НТ1С, 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ2С – фосфатидилинозитольный [13, 34].

Центральные эффекты серотонина на сердечно-сосудистую систему. В центральных механизмах регуляции сердечно-сосудистой деятельности ключевую роль играют 5-НТ1А, 5-НТ2 и 5-НТ3 подтипы рецепторов. Первые два подтипа находятся в ростральном вентролатеральном ядре, а третий является пресинаптическим в дорсальном ядре и в ядре одиночного пути. Активация 5-НТ1А рецепторов вызывает центральное угнетение симпатических влияний и далее брадикардию, в то время как 5-НТ2 рецепторы – возбуждение симпатического отдела, повышение АД, тахикардию [30]. 5-НТ3 рецептор участвует в контроле симпатическо-парасимпатического баланса. Первоначальная реакция на введение серотонина *in vivo* в виде брадикардии и гипотензии опосредуется через стимуляцию 5-НТ3 рецепторов на афферентных окончаниях блуждающего нерва в сердце (рефлекс Бецольда–Яриша) [22, 40]. Серотонин, высвобождаясь из тромбоцитов во время ишемии миокарда, через 5-НТ3 рецепторы хемочувствительных нейронов участвует в формировании ощущения боли с последующими сердечно-сосудистыми рефлексами: гипертензией и тахикардией [9, 19]. Кроме того, стимуляция 5-НТ3 рецепторов снижает механическую чувствительность афферентных нервов сердца, которые контролируют симпатическую активность почек, тем самым участвуя в регуляции водно-солевого гомеостаза [18].

Периферические эффекты серотонина на сосудистую систему. Они опосредуются 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4 и 5-НТ7 рецепторами. Серотонин является одним из пусковых моментов активации тромбоцитов при агрегации и тромбообразовании, возникающих при ишемии, контакте с инородной поверхностью. Активация тромбоцита приводит к выбросу серотонина, который через 5-НТ2а рецептор, находящийся на мембране, активизирует другие тромбоциты [5]. Наличие по-

лиморфизма T102C гена, кодирующего экспрессию 5-НТ_{2а} рецептора, достоверно обуславливает возникновение острого инфаркта миокарда у мужчин. ТТ генотип 5-НТ_{2а} рецептора повышает риск острого инфаркта миокарда [38].

Влияние серотонина на сосудистый тонус реализуется через констрикцию и релаксацию гладкомышечных клеток при активации соответственно 5-НТ_{2а} и 5-НТ_{2в} рецепторов. Обнаружено, что эндотелиальные клетки, как и тромбоциты, способны захватывать и накапливать серотонин, а через собственные 5-НТ_{2в} и 5-НТ₁ рецепторы путем активации NO-синтазы и высвобождения оксида азота могут способствовать дилатации артерий [25, 39].

Выявлено митогенное свойство 5-НТ_{2а} рецептора на эндотелиальные клетки, 5-НТ_{2в} рецептора на гладкомышечные клетки сосудов. Хроническая агрегация тромбоцитов и накопление серотонина в местах сосудистого повреждения ведут к избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток, что является неотъемлемым звеном артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца [26, 27]. При ИБС нарушается целостность эндотелия, а вместе с тем снижается и вазодилатирующий эффект серотонина и начинает преобладать вазоспастический ответ [35]. Показано, что сосуды коллатерального кровообращения более чувствительны к констрикторным эффектам серотонина. Серотонин может самостоятельно инициировать повреждение эндотелия [15].

У больных ИБС, гиперхолестеринемией, а также у курильщиков, лиц с семейным анамнезом атеросклероза выявляется высокий уровень серотонина в крови [36]. Увеличенное содержание серотонина в тромбоцитах наблюдается у больных хронической ИБС, острым инфарктом миокарда в сравнении со здоровым контролем. У пациентов со стабильной стенокардией определяются высокая чувствительность изолированных коронарных артерий к серотонину, значительное повышение захвата серотонина в тромбоцитах с повышением базальной концентрации [29]. Серотонин, высвобождающийся из тромбоцитов во время коронарной ангиопластики, или его прямая инфузия при ангиопластике приводит к клинически выраженной вазоконстрикции при ИБС [11].

Экспериментальные работы показывают, что в малом круге кровообращения серотонин дозозависимо увеличивает ударный объем, сосудистое сопротивление, давление в легочной артерии [16].

В кардиомиоцитах обнаружены 5-НТ₄ и 5-НТ_{2в} рецепторы. Считают, что 5-НТ₄ рецепторы у человека локализованы в предсердиях и синотриальном узле, активация которых вызывает положительный инотропный, хронотропный, люзитропный эффекты, а также тахикардию и фибрилляцию предсердий. Не исключено, что в ближайшие годы для лечения фибрилляции предсердий будут использоваться антагонисты 5-НТ₄ рецепторов [28, 40].

Доказано, что регулярное применение адреноблокаторов для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний приводит к компенсаторному увеличению количества 5-НТ₄ рецепторов и практически к 2-кратному усилению функционального ответа кардиомиоцитов на серотонин [1, 33]. Несмотря на наличие очевидных неблагоприятных эффектов активации 5-НТ рецепторов при лечении β-блокаторами, клинически этот феномен пока не учитывается. 5-НТ_{2в} рецепторы являются наиболее изученными и, пожалуй, самыми загадочными в сердце. Они несут ответственность за развитие сердца в эмбриональном и постэмбриональном периодах. Последовательно активируя Gαq/11 белок и фосфолипазу C, они приводят к увеличению содержания внутриклеточного Ca²⁺ и усилению инотропной реакции. Также 5-НТ_{2в} рецепторы запускают через рецепторную и нерцепторную тирозинкиназу C-Src, онкогены p21ras и митогенактивированную протеинкиназу p42mapk/p44mapk пролиферацию кардиомиоцитов и фибробластов клапанов сердца [20, 34].

У пациентов, принимающих анорексанты или антидепрессанты, действующие на серотонинергическую систему, повышается уровень серотонина в крови, что ведет к развитию у них легочной гипертензии [12, 32]. ИБС у таких больных протекает тяжелее [4]. При карциноидном синдроме описана кардиомиопатия, типичными проявлениями которой являются склероз и гиперплазия створок клапанов, что ведет к стенозу митрального и аортального клапанов и трикуспидальной регургитации [31].

У трансгенных мышей с избыточной экспрессией 5-НТ_{2в} рецептора развивается гипертрофия миокарда при отсутствии перегрузки давлением. В миокарде трансгенных мышей увеличиваются как количество, так и размер кардиомиоцитов. При ультраструктурном изучении кардиомиоцитов выявляется увеличенное накопление липидов и количества митохондрий с их нерегулярным расположением и изменением формы. Повышается активность ферментативных систем, дыхательных цепей окислительного фосфорилирования [24]. Напротив, абляция 5-НТ_{2в} рецепторов во время внутриутробного развития мышей приводит к 30% летальности в середине гестации; 30% новорожденных мышат умирают на 2–5-й день жизни из-за дисфункции левого желудочка и диспноэ. Все остальные, пережившие первую неделю, доживают до взрослого периода, но имеют признаки сердечной недостаточности. Морфологически определяются снижение количества, размеров кардиомиоцитов, дезорганизация цитоархитектоники, трабекуляции, дилатация всех камер сердца. В крови повышается содержание маркеров некроза миокарда – тропонина I и креатинфосфокиназы МВ. Сила сокращения изолированных кардиомиоцитов этих животных на β₁-адренергический агонист добутамин снижается в 2 раза и не зависит от дозы в сравнении с контролем. Все описанные изменения касаются преимущественно самцов. Симптомы, мор-

фологические признаки у 5-HT_{2в} нокаутных мышей абсолютно идентичны таковым у больных с дилатационной кардиомиопатией [23].

Доказано, что 5-HT_{2в} рецепторы регулируют в кардиомиоцитах экспрессию протоонкогена Вах. Последний является митохондриальной порой, регулирующей высвобождение субстанции cytoC из митохондрий в цитозоль с последующим каскадом протеолитических реакций запрограммированной гибели клеток – апоптоза [24].

Гипоксия активирует 5-HT_{2в} рецепторы. Предполагается, что любая гипертрофия является компенсированной до тех пор, пока в кардиомиоцитах протекают аэробные процессы. При развитии анаэробных процессов серотонин через 5-HT_{2в} рецепторы запускает процесс апоптоза, что ведет к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности [24].

Таким образом, серотонинергическая система – важное звено в эмбриональном развитии, поддержании функциональной активности у взрослых и патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем остаются нерешенными вопросы о том, имеют ли клиническое значение активация 5-HT рецепторов в условиях длительного применения адреноблокаторов и высокие концентрации серотонина, ведущие к усилению инотропного эффекта при остром инфаркте миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нигматуллина Р.Р., Ахметзянов В.Ф., Ахметзянова А.Ф. // Рос. физиол. журн. – 2004. – № 8. – С. 445.
2. Нигматуллина Р.Р., Ахметзянов В.Ф., Насырова Д.И., Ахметзянова А.Ф. // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С. 72–73.
3. Ahmetzyanov V., Nigmatullina R.R., Shrireeva L. et al. // Neuron Differentiation and Pasticity – Regulation by Intercellular Signals. – Moscow. – 2003. – P. 26.
4. Carney R.M., Freedland K.E., Sheline Y.I. et al. // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20(3). – P.196–200.
5. Cote F., Fligny C., Fromes Y. // Trends in Mol. Med. – 2004. – Vol.10. – P. 232–238.
6. Cote F., Thevenot E., Fligny C. et al. // Proc. Natl. Acad.Sci. U S A. – 2003. – Vol.100(23). – P. 13525–13530.
7. Eddahibi S., Raffestin B., Hamon M., Adnot S. // J. Lab. Clin. Med. – 2002. – Vol. 139. – P.194–201.
8. Frishman WH, Grewall P. // Ann Med. – 2000. – Apr. – Vol.32 (3). – P. 195–209.
9. Fu L.V., Longhurst J.S. // Physiol. – 2002. – Vol. 544. – P. 897–912.
10. Gershon M.D. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13.(Supl.2). – P.15–30.
11. Golino P., Piscione F., Benedict C.R. et al. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol.30. – P.523–528.
12. Herve P., Launay J.M., Scrobobaci M.L. et al. // Am. J. Med. – 1995. – Vol. 99. – P. 249–254.
13. Hoyer D., Fozard J.R., Saxena P.R. et al. // Pharmacol. Rev. – 1994. – Vol.46. – P.157–203.
14. Jacobs B.L., Azmitia E.C. // Physiol. Rev. – 1992. – Vol.72. – P.165–229.
15. Kishi Y., Numano F. // Atherosclerosis. – 1989. – Vol.76. – P. 95–101.
16. Launay J.M., Herve P., Peoc'h K. et al. // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 1129–1135.
17. Lesch K.P. // J. Affect. Disord. – 2001. – Vol.62. – P. 57–76.
18. Linz P., Veelken R. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 1828–1835.
19. Longhurst J.S. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 940. – P.74–95.
20. Manivet P., Mouillet-Richard S., Callebert J. et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275(13). – P.9324–9331.
21. Mann J.J. et al. // Neuropsychopharmacology. – 2001. – Vol.24. – P. 467–477.
22. Miyake A., Mochizuki S., Takemoto Y. et al. // Mol. Pharmacol. – 1995. – Vol.48. – P.407–416.
23. Nebigil C.G., Hickel P., Messaddeq N. et al. // Circulation. – 2001. – Vol.103(24). – P.2973–2979.
24. Nebigil C.G., Pharm D., Maroteaux L. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P.902–908.
25. Nilson T. et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1999. – Vol.372. – P. 49–56.
26. Pacala R. et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P.2280–2286.
27. Pacala R. et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 1919–1926.
28. Pino R., Cerbai E., Calamai G. et al. // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol.40(3). – P.516–522.
29. Puri V.K., Verma M., Saxena A.K. et al. // Thromb Res. – 1990. – Vol. 57. – P. 445–451.
30. Ramage A.G. // Brain Res. Bull. – 2001. – Vol.56. – P. 425–439.
31. Robiolo P.A., Rigolin V.H., Wilson J.S. et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 790–795.
32. Rothman R.B., Ayestas M.A., Dersch C.M. et al. // Circulation. – 1999. – Vol.100(8). – P. 869–875.
33. Sanders L., Lynham J.A., Bond B. et al. // Circulation. – 1995. – Vol.92(9). – P. 2526–2539.
34. Tournois C., Mutel V., Manivet P. et al. // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol.273. – P. 17498–17503.
35. Vanhoutte P.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1987. – Vol.10.(Suppl. 3). – P.8–11.
36. Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug J.E. // Circulation. – 1999. Aug.3. – Vol.100(5). – P.483–489.
37. Walther D.J. et al. // Science. – 2003. – Vol. 299. – P.76.
38. Yamada S., Akita H., Kanazawa K. et al. // Atherosclerosis. – 2000. – Vol.150(1). – P.143–148.
39. Yidiz O. et al. // Life Sci. – 1998. – Vol.62. – P.1723–1732.
40. Yusuf S. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol.14. – P.209–214.

Поступила 12.11.04.