ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СЕРОТОНИН И РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА В КЛЕТКАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

А. Д. Надеев[1], И. Л. Жарких[2], П. В. Авдонин[3], Н. В. Гончаров[4, 5]

Серотонин в сердечно-сосудистой системе играет важную роль в процессах свертывания крови, аллергии и воспаления, а также в регуляции сосудистого тонуса. В обзоре рассмотрены механизмы действия серотонина на клетки кровеносных сосудов, приведен перечень основных агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов. Описаны различные сигнальные пути, активируемые серотонином, их взаимодействие в норме и при некоторых патологических состояниях.

Ключевые слова: серотонин; рецепторы; кровеносные сосуды; гладкомышечные клетки; эндотелиальные клетки.

Серотонин, его биосинтез и рецепция

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) был открыт сначала у беспозвоночных как индуктор сокращения гладких мышц [11] и лишь спустя десятилетие обнаружен в плазме крови млекопитающих [41]. Серотонин образуется из триптофана, главным образом, в энтерохромаффинных клетках (до 90 % всего серотонина в организме млекопитающих) в результате двух реакций: 5-гидроксилирования 5-триптофангидроксилазой (в присутствии ионов железа и кофактора птеридина) и декарбоксилирования 5-гидрокси-L-триптофана триптофандекарбоксилазой [4]. 5-HT влияет на многие физиологические функции организма, являясь гормоном локального действия и нейромедиатором. Среди рецепторов 5-HT различают ионотропные и метаботропные. Всего насчитывается семь типов (подсемейств) таких рецепторов, 5-HT$_1$ – 5-HT$_7$. 5-HT$_3$ рецепторы — ионотропные (лиганд-управляемые каналы), остальные — метаботропные, семидоменные, связанные с G-белками. Агонисты рецепторов 5-HT$_1$ типа, насчитывающего несколько подтипов (5-HT$_{1A}$, 5-HT$_{1B}$, 5-HT$_{1D}$, 5-HT$_{1E}$ и 5-HT$_{1F}$, сопряжены с G$_i$/G$_o$-белками), подавляют аденилатциклазу; агонисты рецепторов 5-HT$_4$, 5-HT$_6$ и 5-HT$_7$, сопряженных с G$_s$-белком, стимулируют аденилатциклазу; эти три типа рецепторов не имеют подтипов, но каждый из них может быть экспрессирован в виде разных сплайс-вариантов. Агонисты 5-HT$_2$ (подтипы 2A-C, действуют преимущественно через G$_{q/11}$ и G$_{q13}$-белки) активируют фосфолипазу C (PLC) и инозитольный обмен [35]. Подсемейство 5-HT$_5$ включает 5-HT$_{5A}$- и 5-HT$_{5B}$-рецепторы, сопряженные с G$_s$-белком [50]; имеются сведения о том, что агонисты рецепторов 5-HT$_{5A}$ подтипа подавляют аденилатциклазу [34].

Серотонинергическая регуляция мозга не является предметом данного обзора; здесь лишь отметим, что она связана с другими нейромедиаторными системами и зависит от концентрации 5-HT, разнообразия серотониновых рецепторов и взаимодействия сигнальных путей [9]. Помимо серотонинергической регуляции в ЦНС, серотонин участвует в регуляции сосудистого тонуса. В кровеносных сосудах (речь идет в первую очередь о гладкомышечных клетках, ГМК) имеется широкий спектр рецепторов серотонина: 5-HT$_{1A}$, 5-HT$_{2A}$, 5-HT$_{1B}$, 5-HT$_{2B}$, 5-HT$_{1D}$, 5-HT$_{4a}$, 5-HT$_{4b}$, 5-HT$_{4g}$, 5-HT$_{4i}$, 5-HT$_{7a/b}$, 5-HT$_{7d}$ [10, 25, 36, 46]. Кроме того, серотонин действует непосредственно на кардиомиоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. Локализация серотониновых рецепторов в клетках сердечно-сосудистой системы приведена в таблице, там же указаны их основные агонисты и антагонисты. В норме концентрация серотонина в плазме крови очень мала, менее 1 нМ [8, 22], так как большая его часть (до 99 %) через транспортеры серотонина (SERT) попадает в тромбоциты и хранится в них; часть 5-HT метаболизируется моноаминоксидазой (MAO) в 5-гидроксииндолацетат. При агрегации тромбоцитов 5-HT высвобождается и воздействует на рецепторы гладких мышц сосудов, эндотелиальных клеток и самих тромбоцитов, обусловливая сокращение и пролиферацию ГМК, а также стимулируя агрегацию; эти процессы усиливаются при сахарном диабете и заболеваниях периферических артерий [20].

Долгое время считалось, что функция серотонина ограничена локальным действием на сосуды в местах его секреции тромбоцитами, но не так давно было обнаружено, что ГМК сосудов сами синтезируют и выде-

[1] ФГБУ Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пущино, Московская область, ул. Институтская, 3.

[2] ФГБУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, 125315, Москва, Балтийская ул., 8.

[3] ФГБУ Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26.

[4] ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. 93.

[5] ФГБУ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.

Рецепторы серотонина в клетках сердечно-сосудистой системы, их агонисты и антагонисты, пути внутриклеточной передачи сигнала [3, 9, 10, 13, 20, 23 – 27, 29, 31, 33 – 35, 37, 47, 50, 51, 53]

Рецептор K_i	Вторичные посредники и сигнальные пути	Агонисты	Антагонисты	Локализация, влияние на тонус сосудов/ кровяное давление
$5\text{-}HT_{1A}$ 2,65 нМ М	G_i/G_o-AC-PKA Giβγ-NOX-АФК-Srk-p42/44ERK G_i/G_o-$NOX_{1/4}$-АФК-JNK-PKB(Akt)-p70S6K1	8-OH-DPAT U92016A	WAY100635 NAN190	ЦНС (снижение или повышение артериального давления)
$5\text{-}HT_{1B}$ 16,01 нМ М	G_i/G_o-AC-PKA-Ca^{2+} G_i/G_o-PI3K-Akt-eNOS G_i/G_o-P38MAPK-HMGB1 G_i/G_o-$NOX_{1/4}$-АФК-ROCK-$ERK_{1/2}$ G_i/G_o-Ca^{2+}	CP-93129 Триптаны (суматриптан, элетриптан, золмитриптан)	GR-127935 GR55562 изамолтан SB236057	Гладкие мышцы сосудов (сокращение), эндотелий (расслабление), синаптические/пресинаптические терминали (ингибирование высвобождение норадреналина)
$5\text{-}HT_{1D}$ 10,05 нМ М	G_i/G_o-AC-PKA	PNU-109291, L-703,664, Алнидитан Триптаны (сума-триптан, элетриптан, золмитриптан)	SB272183 LY310762 BRL15572	Гладкие мышцы сосудов (сокращение)
$5\text{-}HT_{1E}$ 7,0 нМ М	G_i/G_o-AC-PKA	5-CT BRL54443	нет	Неизвестно
$5\text{-}HT_{1F}$ 67,60 нМ М	G_i/G_o-AC-PKA	LY334370, BRL54443, LY344864	нет	Гладкие мышцы сосудов (сокращение)
$5\text{-}HT_{2A}$ 970,80 нМ М	$G_{q/11}$-PLC-PIP2-IP3-Ca^{2+}-DAG $G_{q/11}$-NOX-АФК-PI3K-PKB(Akt)-mTOR-p70S6K1 $G_{q/11}$-c-Src-CAS-ROCK $G_{q/11}$-$NOX_{1/4}$-АФК-JNK-PKB(Akt)-p70S6K1	DOB DOI α-Метил-5-HT TCB-2	R-95544 MDL100907 Волинансерин Сарпогрелат Кетансерин Миансерин	Тромбоциты (агрегация и высвобождение серотонина), гладкие мышцы (сокращение), надпочечники (высвобождение адреналина), сердце (тахикардия, сокращение), ЦНС (снижение или повышение артериального давления)
$5\text{-}HT_{2B}$ 11,35 нМ М	$G_{q/11}$-PLC-PIP2-IP3-Ca^{2+}-DAG $G_{q/11}$-$ERK_{1/2}$-eNOS	BW723C86 DOB, DOI	LY272015 RS127445	Эндотелий (расслабление), гладкие мышцы (сокращение), сердечные клапаны (пролиферация)
$5\text{-}HT_{2C}$ 35,58 нМ М	$G_{q/11}$-PLC-PIP2-IP3-Ca^{2+}-DAG	WAY 163909, MK212, 1-Метил-псилоцин, DOB, DOI	RS102221 SB242084	Неизвестно
$5\text{-}HT_3$ 190,33 нМ И		SR57227, 2-Метил-5-HT, Фенилбигуанид	Одансетрон Гранисетрон	Блуждающий нерв (брадикардия), ганглии
$5\text{-}HT_4$ 117,0 нМ М	Gs-AC-PKA	RS67506 BIMU1, BIMU8 Закоприд	GR113808 RS100235 SB204070	Кардиомиоциты (сокращение)
$5\text{-}HT_6$ 116,53 нМ М	Gs-AC-PKA	WAY 181,187 EMD 386088	Ro 04 – 6790 SB 399885 SB271046	Неизвестно
$5\text{-}HT_{7(a-d)}$ 3,65 нМ М	Gs-AC-PKA	LP12, LP44 AS-19, 5-CT	SB-269970 SB-258719	Гладкие мышцы (расслабление), кардиомиоциты (сокращение)

Примечание. Рецепторы серотонина: И — ионотропный, М — метаботропный.
Сокращения: 8-OH-DPAT, 8-гидрокси-2-(ди-*n*-пропиламино)тетралин
AS-19, (2S)-(+)-5-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-2-(диметиламино)тетралин;
BIMU1, *эндо*-*N*-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-2,3-дигидро-3-этил-2-оксо-1*H*-бензимидазол-1-карбоксамид;
BIMU8, 2,3-дигидро-*N*-[(3-эндо)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-(1-метилэтил)-2-оксо-1*H*-бензимидазол-1-карбоксамид;
BRL15572, 3-[4-(4-хлорофенил)пиперазин-1-ил]-1,1-дифенил-2-пропанол;
BRL54443, 5-гидрокси-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-индол;
BW723C86, α-метил-5-(2-тиенилметокси)-1*H*-индол-3-этанамин;
CP-93129, 1,4-дигидро-3-(1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил-5*H*-пиррол[3,2-*b*]пиридин-5-он;
DOI, 2,5-диметокси-4-йодамфетамин;
EMD 386088, 5-хлор-2-метил-3-(1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил)-1*H*-индол;
GR113808, 1-метил-1*H*-индол-3-карбоксилат, [1-[2-[(метилсульфонил)амино]этил]-4-пиперидинил]метиловый эфир;
GR-127935, *N*-[4-метокси-3-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]-2′-метил-4′-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,1′-бифенил-4-карбоксамид;
GR55562, 3-[3-(диметиламино)пропил]-4-гидрокси-*N*-[4-(4-пиридинил)фенил]бензамид;
L-703,664, N,N-диметил-5-[(5-метил-1,1-диоксодо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)метил]-1*H*-индол-3-этанамин;
LP12, 4-(2-дифенил)-*N*-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1-пиперазингексанамид;

LP44, 4-[2-(метилтио)фенил]-*N*-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталенил)-1-пиперазингексанамид;
LY272015, 1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2,3,4,9-тетрагидро-6-метил-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол;
LY310762, 1-[2-[4-(4-фторбензоил)-1-пиперидинил]этил]-1,3-дигидро-3,3-диметил-2H-индол-2-он;
LY334370, 4-фтор-*N*-(1-метил-4-пиперидинил)-1*H*-индол-5-ил]бензамид;
LY344864, N-[(3R)-3-(диметиламино)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-6-ил]-4-фторбензамид;
MDL100907, (2,3-диметоксифенил)-[1-[2-(4-фторфенил)этил]пиперидин-4-ил]метанол;
MK212, 6-хлор-2-(1-пиперазинил)пиразин;
NAN190, 1-(2-метоксифенил)-4-(4-фталимидобутил)пиперазин;
PNU-109291, (S)-3,4-дигидро-1-[2-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]этил]-*N*-метил-1*H*-2-бензопиран-6-карбоксамид;
R-96544, (2R,4R)-5-[2-[2-[2-(3-метоксифенил)этил]фенокси]этил]-1-метил-3-пирролидинол;
Ro 04 – 6790, 4-амино-*N*-[2,6-бис(метиламино)-4-пиримидинил]бензолсульфонамид;
RS100235, 1-(5-амино-6-хлор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-8-ил)-3-[1-[3-(3,4-диметоксифенил)пропил]пиперидин-4-ил]пропан-1-он;
RS102221, 8-[5-(2, 4-диметокси-5-(4-трифторметилфенилсульфонамидо)фенил-5-оксопентил]-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион;
RS127445, 4-(4-фтор-1-нафталенил)-6-(1-метилэтил)-2-пиримидинамин;
RS67506, 1-(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)-3-[1-2-метилсульфониламино)этил-4-пиперидинил]-1-пропанон;
SB204070, (1-бутил-4-пиперидинил)метил-8-амино-7-хлор-1,4-бензодиоксан-5-карбоксилат;
SB236057, 1′-этил-7-({4-[2-метил-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]фенил}карбонил)-2,5,6,7-тетрагидроспиро[фуро[2,3-*f*]индол-1,4′-пиперидин];
SB242084, 6-хлор-2,3-дигидро-5-метил-*N*-[6-[(2-метил-3-пиридинил)окси]-3-пиридинил]-1*H*-индол-1-карбоксиамид дигидрохлорид;
SB258719, 3-метил-*N*-[(1R)-1-метил-3-(4-метил-1-пиперидинил)пропил]-*N*-метилбензолсульфонамид;
SB269970, (2R)-1-[(3-гидроксифенил)сульфонил]-2-[2-(4-метил-1-пиперидинил)этил]пирролидин;
SB271046, 5-хлор-*N*-[4-метокси-3-(1-пиперазинил)фенил]-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонамид;
SB272183, 5-хлор-2,3-дигидро-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1(4-пиридин-4-ил)нафт-1-иламинокарбонил]-1*H*-индол);
SB399885, *N*-(3,5-дихлор-2-метоксифенил)-4-метокси-3-(1-пиперазинил)бензолсульфонамид;
SB699551, *N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-[[4′-[[(2-фенилэтил)амино]метил][1,1′-бифенил]-4-ил]метил]циклопентанпропанамид;
SR57227A, 1-(6-хлор-2-пиридинил)-4-пиперидинамин;
U92016A, (R)-8-дипропиламино-6,7,8,9-тетрагидро-3H-бензо[*e*]индол-2-карбонитрил;
WAY 100635, N-[2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]этил]-*N*-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;
WAY 163909, [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10, 10a-октагидро-7bH-циклопента-[b][1,4]диазепино[6,7,1-*hi*]индол];
WAY 181,187, 2-(1-{6-хлороимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-сульфонил}-1*H*-индол-3-ил)этан-1-амин.

ляют серотонин [52]. Вслед за этим было установлено, что 5-НТ синтезируется в эндотелиальных клетках [31]. Синтез 5-НТ в эндотелии происходит с участием триптофангидроксилазы 1 типа. В сердце синтез 5-НТ могут обеспечивать триптофангидроксилаза и декарбоксилаза ароматических аминокислот (AADC, ингибитор — бенсеразид), причем вклад AADC эндотелиальных клеток сердца в синтез 5-НТ является решающим. Активность AADC тесно связана с синтезом 5-НТ, фосфорилированием (Ser1177) и активностью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [44].

Рецепторы серотонина и клетки сосудов при некоторых заболеваниях и критических состояниях

В 60-х гг. действие серотонина связывали с артериальной легочной гипертензией (АЛГ), возникающей при употреблении анорексигенных препаратов аминорекса и дексфенфлурамина. Эти препараты являются субстратами переносчика серотонина (SERT) и непрямыми серотонинергическими агонистами, они конкурируют с моноаминами за везикулярный переносчик моноаминов (VMAT) и ингибируют МАО. В последние годы "серотониновая гипотеза" АЛГ получила новый импульс, так как было установлено, что 5-НТ синтезируется в легочном эндотелии и паракринным путем воздействует на ГМК и фибробласты; 5-НТ действует на 5-HT_{1B} и 5-HT_{2A}-рецепторы гладких мышц, обусловливая их сокращение и пролиферацию [31]. Однако на клетках эндотелия сосудов также имеются 5-HT_{1B}-рецепторы; действие серотонина на них активирует eNOS, что способствует расширению сосудов и увеличению коронарного кровотока; эффект усиливается при селективной блокаде 5-HT_{2A}-рецепторов ГМК сарпогрелатом [13, 20]. Кроме того, воздействие на 5-HT_{1B}-рецепторы эндотелиальных клеток нейтрализует вазоконстрикторный эффект триптанов, средств против мигрени [5]. Патофизиология мигрени включает в себя высвобождение вазоактивных нейропептидов тригеминоваскулярной системой, расширение внутричерепных экстрацеребральных сосудов и усиление ноцицептивной передачи в тригемино-цервикальном комплексе [15]. Триптаны считаются наиболее эффективными средствами при мигрени; они способствуют сокращению чрезмерно расширенных сосудов головного мозга, подавляют высвобождение вазоактивных нейропептидов тройничными нервами, подавляют ноцицептивную передачу [46]. Терапевтический эффект триптанов (суматриптан, золмитриптан) обусловлен их высокой аффинностью к 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторам [16, 39], но поскольку эти рецепторы широко представлены в ГМК периферических сосудов, в том числе коронарных, повышается вероятность их сокращения при действии триптанов и, как следствие, возможны нарушения коронарного кровообращения [30]. Кроме того, прием агонистов 5-HT_{1B}-рецепторов способствует развитию АЛГ [31]. Дело в том, что начальная стадия легочной гипертензии характеризуется эндотелин-зависимым повышением экспрессии 5-HT_{1B}-рецепторов в ГМК; уровень экспрессии транспортера серотонина (5-НТТ) и рецепторов 5-HT_{2B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_4 при этом не меняется [43].

Баланс между 5-HT_{2A}-рецепторами ГМК и 5-HT_{1B}-рецепторами эндотелиальных клеток имеет большое значение в патогенезе заболеваний периферических артерий и сахарного диабета 2-го типа. В экспериментах *in vitro* показано, что серотонин стимулирует экспрессию и фосфорилирование eNOS, киназ Akt и $ERK_{1/2}$, а также стимулирует формирование капилляроподобных структур на матригеле [20]. Кроме того, серотонин нейтрализует негативное действие высоких концентраций глюкозы на активность киназы Akt и формирование капилляроподобных структур, т.е. обладает ангиогенным действием посредством активации Akt. Действие серотонина *in vivo* имеет, однако, негативную окраску, но применение сарпогрелата, антагониста 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2B}-рецепторов, восстанавливает активацию Akt/eNOS пути в эндотелиальных клетках и кровоток ишемизированных задних конечностей у мышей с сахарным диабетом. Полагают, что стимуляция ангиогенеза и сосудорасширяющий эффект сарпогрелата обусловлен усилением действия серотонина на 5-HT_{1B}-рецепторы эндотелия и стимуляцией синтеза NO [20]. В связи с этим несколько неожиданным выглядит то, что серотонин является одним из основных факторов развития атеросклероза, причем механизм действия 5-HT состоит в активации все тех же 5-HT_{1B}-рецепторов, p38 MAP-киназного сигнального пути эндотелиальных клеток и высвобождении HMGB1. Бокс 1 высокомобильной группы (HMGB1) — негистоновый ядерный белок, который высвобождается из ядра активированных макрофагов, эндотелиальных и других клеток в ответ на действие эндотоксина и ряда других стимулов [17]. Это провоспалительный цитокин, действие которого сопряжено, в частности, с развитием инсульта и атеросклероза.

Помимо 5-HT_{1B}, эндотелиальные клетки экспрессируют 5-HT_{2B}-рецепторы, которые также могут опосредовать расслабление артерий при действии 5-HT [2, 14]. Серотонин через 5-HT_{2B}-рецепторы дозозависимо (1 – 50 мкМ) индуцирует экспрессию eNOS в клетках эндотелия пупочной вены человека. Стимуляция eNOS опосредована фосфорилированием киназы $ERK_{1/2}$, которая фосфорилирует eNOS [3]. Интересно отметить, что регуляция уровня серотонина и сигнального пути $5\text{-HT-ERK}_{1/2}$-eNOS в клетках эндотелия сосудов может повысить эффективность противоопухолевой терапии. Серотонин никак не влияет на рост опухолевых клеток *in vitro*, равно как блокаторы переносчиков серотонина не влияют на развитие опухолей у диких носителей. В то же время у нокаутных по транспортеру серотонина мышей 5-HTT(-/-) рост привитой опухоли был значительно замедлен, также был подавлен опухолевый ангиогенез, снижен уровень серотонина в крови и экспрессия eNOS в эндотелии [3].

При травматическом шоке снижается чувствительность сосудов к катехоламинам, ангиотензину II, эндотелину-1 и вазопрессину, но парадоксальным образом изменяется реакция на действие серотонина. Л. М. Кожевникова и соавт. [1] установили, что вместо наблюдаемой в норме гипотензивной реакции на воздействие серотонина, при шоке проявляется выраженный гипертензивный эффект серотонина. Феномен инверсии сократительного ответа на действие серотонина наблюдается также у животных после длительного применения дексаметазона [1] и у человека при гипертонии [51]. Объяснение этому феномену пока не найдено, но поиск ведется как в отношении реципрокного взаимодействия гладкомышечных и эндотелиальных клеток, так и в отношении взаимодействия внутриклеточных сигнальных и метаболических путей.

Рецепторы серотонина и сигнальные системы клеток кровеносных сосудов

Как уже было отмечено, действие 5-HT на 5-HT_{1B}-рецепторы гладких мышц вызывает их сокращение и пролиферацию; этот эффект опосредован генерацией активных форм кислорода (АФК), активацией Rho-киназы (ROCK), MAP-киназ p38 и $ERK_{1/2}$ [31]. Генерация АФК при действии серотонина на ГМК обусловлена ферментами NADPH-оксидаз (NOX, в гладкомышечных клетках это главным образом NOX_1 и NOX_4 [18]) или MAO. Активация $ERK_{1/2}$ посредством АФК и ROCK имеет клеточную и/или видовую специфику: при активации 5-HT_{1B}-рецепторов ГМК легочной артерии человека происходит фосфорилирование $ERK_{1/2}$, а АФК способствует транслокации фосфорилированной киназы $ERK_{1/2}$ в ядро; в ГМК сосудов быка АФК способствуют фосфорилированию $ERK_{1/2}$, тогда как активация ROCK посредством 5-HT_{1B}-рецепторов обеспечивает транслокацию фосфорилированной $ERK_{1/2}$ в ядро [31].

Действие серотонина на 5-HT_{1A}-рецепторы ГМК также сопряжено с митогенезом и активацией сигнального пути с участием βγ-субъединиц Gi-белка (Giβγ) и АФК, генерируемых NOX; этот путь может выглядеть следующим образом: Giβγ-NOX-АФК-Srk-p42/44ERK [23, 24, 33]. В пользу такого предположения свидетельствует участие АФК в Src-зависимом фосфорилировании по тирозину киназы PDK-1 в ответ на действие ангиотензина II, что обусловливает гипертрофию гломерулярных мезангиальных клеток (которые являются разновидностью ГМК) [7].

Наконец, в пролиферативном действии серотонина на ГМК легочной артерии задействован сигнальный путь PI3K/PKB(Akt)/mTOR/p70S6K1, который начинается с 5-HT_{2A}-рецепторов и также опосредован NOX-продуцированными АФК, поскольку блокируется кетансерином и миансерином, антиоксидантами (тирон, N-ацетилцистеин, экстракт гинкго билоба) и дифенилен-йодониумом (DPI), ингибитором NOX [26]. Кроме того, действие серотонина на 5-HT_2-рецепторы ГМК связывают с ингибированием каналов $K_v1.5$ [31]. Установлено, что 5-HT_{2A}-рецепторы сопряжены с тирозинкиназой c-Src, субстратами которой является адапторный белок CAS [37] и киназа ROCK [27, 29]. Результаты более поздних исследований свидетельствуют о возможной роли киназы JNK во взаимодействии PI3- и MAP-киназных путей с участием АФК, поскольку активация JNK в ГМК легочной артерии наблюдается при активации 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}-рецепторов серотонина, не зависит от PI3K, но необходима для фосфорилирования и активации киназы Akt и ее мишени p70S6K1 [53]. По-видимому, киназа JNK является эффектором АФК в результате окисления каталитически активного цистеина (с образованием сульфеновой кислоты) и ингибирования фосфатаз MAP-киназ, что было показано в экспериментах с клетками печени [21, 45]. Остается, однако, неясным, какова роль в генерации АФК митохондрий, с одной стороны, и NADPH-оксидаз, с другой, при действии серотонина на ГМК. Данные о влиянии NOX_4 на пролиферацию ГМК легочной артерии в условиях гипоксии и/или при действии TGF-β1 позволяют предполагать важную роль этого источника АФК [19]. В связи с этим интересно отметить, что серотонин активирует NADPH-оксидазы в нейронах гипоталамуса, физиологически это связано с проявлением анорексии [12].

Если действие серотонина на ГМК как вазоконстриктора давно известно, то влияние на эндотелий исследовано гораздо меньше. В значительной степени это связано с тем, что вазоконстрикторный эффект серотонина маскирует его вазодилататорное действие. Последнее удается выявить, заблокировав 5-HT_{2A}-рецепторы ГМК [48]. Другой причиной, создающей сложности при изучении функциональной роли серотонина, является исключительное многообразие его рецепторов и их способность формировать гетеродимерные комплексы между собой и, по-видимому, с близкородственными рецепторами других гормонов и нейромедиаторов [54, 55].

Вызванное серотонином эндотелий-зависимое расслабление кровеносных сосудов, по имеющимся в литературе данным, обусловлено активацией 5-HT_{1B}- и 5-HT_{2B}-рецепторов в эндотелиальных клетках [50] и должно быть связано с повышением уровня внутриклеточного кальция ($[Ca^{2+}]_i$), однако данных о влиянии серотонина на кальциевый обмен в эндотелии сосудов очень мало. Показано, что серотонин вызывает увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в культивируемых эндотелиальных клетках легочной артерии быка [28]. Его эффект такой же, как у карбахола, но намного слабее эффекта брадикинина. Увеличение $[Ca^{2+}]_i$ под действием серотонина было продемонстрировано также в клетках эндотелия из легочной артерии человека, причем авторы работы показали, что передача сигнала опосредована 5-HT_{2B}-рецепторами [47]. В отличие от этого, в культивируемых эндотелиальных клетках капилляров мозга $[Ca^{2+}]_i$ увеличивается в ответ на добавление субстанции P, АТФ, брадикинина и гистамина, но не изменяется при действии карбахола и серотонина, несмотря на то, что серотонин и карбахол оказывают такое же влияние на проницаемость капилляров сосудов мозга, как и другие агонисты [38, 42]. Расхождения в данных о влиянии серотонина на кальциевый обмен в эндотелиальных клетках, по-видимому, можно объяснить специфическими свойствами эндотелия из разных сосудов, либо утратой функциональной активности 5-HT-рецепторов при культивировании эндотелиальных клеток.

Большой интерес представляет вопрос о том, какие именно каналы отвечают за активируемый вазоактивными агонистами вход ионов кальция в клетки эндотелия. В качестве кандидатов на эту роль рассматриваются каналы семейства TRPC [6] и каналы семейства Orai, обнаруженные первоначально в лимфоцитах, а впоследствии найденные во всех исследованных тканях [40]. Белки Orai1 и Orai3 формируют еще один вид каналов — ARC каналы, активируемые напрямую свободной арахидоновой кислотой [32]. Это малоизученные каналы, в литературе нет сведений об их присутствии в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. В то же время появились данные о новом, ранее неизученном механизме действия арахидоновой кислоты на вход ионов Ca^{2+} в эти клетки: вход происходит при непосредственной активации арахидоновой кислотой каналов TRPV4, он связан с базальным фосфорилированием этих каналов протеинкиназой A и сопряжен с гиперполяризацией эндотелиальных клеток [56].

В таблице приведен перечень вторичных посредников и путей трансдукции сигнала серотонина, главным образом в клетках сердечно-сосудистой системы. Указанные фрагменты сигнальных путей не являются исчерпывающими, они могут дополнять друг друга, образуя сложную сигнальную сеть. Взаимодействие сигнальных путей является предметом интенсивных исследований.

Таким образом, очевиден прогресс, достигнутый за последние годы в исследованиях роли серотонина в физиологических и патологических процессах организма и механизмов его действия. Однако несмотря на имеющиеся экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли ионов Ca^{2+}, протеинкиназ, NO и АФК в сигнальных и метаболических путях эндотелиальных и гладкомышечных клеток, мы пока еще слабо представляем динамику процессов и взаимодействие сигнальных систем, определяющих сосудистый тонус при действии серотонина. Вклад рецепторов серотонина в релаксацию сосудов и периферическую резистентность однозначно не определен, также мало сведений об особенностях взаимодействия гладкомышечных и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Данная область исследований чрезвычайно интересна, актуальна, и в ближайшее время в ней можно ожидать появление новых открытий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. М. Кожевникова, П. П. Авдонин, И. Ф. Суханова, П. В. Авдонин, *Бюл. экспер. биол.*, **145**(3), 266 – 269 (2008).
2. Л. М. Кожевникова, А. Г. Давыдова, П. В. Авдонин, *Известия РАН. Серия биологическая*, **3**, 343 – 357 (2009).
3. M. Asada, S. Ebihara, S. Yamanda, et al., *Neoplasia*, **11**(4), 408 – 417 (2009).
4. M. Berger, J. A. Gray, B. L. Roth, et al., *Annu. Rev. Med.*, **60**, 355 – 366 (2009).
5. A. Bhattacharya, K. W. Schenck, Y. C. Xu, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther*, **309**(2), 825 – 832 (2004).
6. L. Birnbaumer, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **49**, 395 – 426 (2009).
7. K. Block, A. Eid, K. K. Griendling, et al., *J. Biol. Chem.*, **283**(35), 24061 – 24076 (2008).
8. B. Brenner, J. T. Harney, B. A. Ahmed, et al., *J. Neurochem.*, **102**(1), 206 – 215 (2007).

9. Y. Charnay, L. Léger, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **12**(4), 471 – 487 (2010).
10. R. P. Davis, J. Pattison, J. M. Thompson, et al., *BMC Pharmacol.*, **12**, 4 (2012).
11. V. Erspamer, M. Vialli, *Boll d Soc. Med-chir Pavia*, **51**, 357 – 363 (1937).
12. X. L. Fang, G. Shu, J. J. Yu, et al., *PLoS One*, **8**(1), e53142 (2013).
13. M. Fujita, T. Minamino, S. Sanada, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, **37**(6), 1219 – 1223 (2004).
14. P. J. Goadsby, *Ann. Indian Acad. Neurol.*, **1**, S15 – S22 (2012).
15. E. Glusa, H. H. Pertz, *Br. J. Pharmacol.*, **130**(3), 692 – 698 (2000).
16. E. Hamel, *Can. J. Neurol. Sci.*, **26**, S2 – S6 (1999).
17. K. Hayakawa, J. Qiu, E. H. Lo, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1207**, 50 – 57 (2010).
18. L. L. Hilenski, R. E. Clempus, M. T. Quinn, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **24**, 677 – 683 (2004).
19. S. Ismail, A. Sturrock, P. Wu, et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **296**(3), L489 – L499 (2009).
20. M. Iwabayashi, Y. Taniyama, F. Sanada, et al., *Atherosclerosis*, **220**(2), 337 – 342 (2012).
21. H. Kamata, S. Honda, S. Maeda, et al., *Cell*, **120**(5), 649 – 661 (2005).
22. D. J. Lederer, E. M. Horn, E. B. Rosenzweig, et al., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **21**(1), 112 – 114 (2008).
23. S. L. Lee, W. W. Wang, B. L. Fanburg, *Free Radic. Biol. Med.*, **24**, 855 – 858 (1998).
24. S. L. Lee, W. W. Wang, G. A. Finlay, B. L. Fanburg, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **277**, L282 – L291 (1999).
25. A. E. Linder, G. L. Gaskell, T. Szasz, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **334**(1), 116 – 123 (2010).
26. Y. Liu, B. L. Fanburg, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **34**(2), 182 – 191 (2006).
27. Y. Liu, Y. J. Suzuki, R. M. Day, B. L. Fanburg, *Circ. Res.*, **95**, 579 – 586 (2004).
28. B. Lorkowska, S. Chlopicki, E. Marcinkiewicz, R. J. Gryglewski, *Pol. J. Pharmacol.*, **56**(3), 313 – 318 (2004).
29. R. Lu, A. Alioua, Y. Kumar, et al., *J. Physiol.*, **586**(16), 3855 – 3869 (2008).
30. A. Maassen VanDenbrink, M. Reekers, W. A. Bas, et al., *Circulation*, **98**, 25 – 30 (1998).
31. M. R. Maclean, Y. Dempsie, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **661**, 309 – 322 (2010).
32. O. Mignen, J. L. Thompson, T. J. Shuttleworth, *J. Physiol.*, **587**(17), 4181 – 4197 (2009).
33. Y. V. Mukhin, M. N. Garnovskaya, G. Collinsworth, et al., *Biochem. J.*, **347**, 61 – 67 (2000).
34. D. L. Nelson, *CNS and neurological disorders*, **3**(1), 53 – 58 (2004).
35. D. E. Nichols, C. D. Nichols, *Chem. Rev.*, **108**(5), 1614 – 1641 (2008).
36. T. Nilsson, J. Longmore, D. Shaw, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **128**(6), 1133 – 1140 (1999).
37. K. Ogden, J. M. Thompson, Z. Hickner, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **291**(6), H2857 – H2863 (2006).
38. K. Paemeleire, A. de Hemptinne, L. Leybaert, *Exp. Brain Res.*, **126**(4), 473 – 481 (1999).
39. S. J. Peroutka, B. G. McCarthy, *Eur. J. Pharmacol.*, **163**, 133 – 136 (1989).
40. J. W. Putney, *Mol Interv.*, **10**(4), 209 – 218 (2010).
41. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.*, **176**(3), 1243 – 1251 (1948).
42. P. A. Revest, N. J. Abbott, J. I. Gillespie, *Brain Res.*, **549**(1), 159 – 161 (1991).
43. B. Rondelet, R. Van Beneden, F. Kerbaul, et al., *Eur. Respir. J.*, **22**(3), 408 – 412 (2003).
44. C. Rouzaud-Laborde C, N. Hanoun, I. Baysal, et al., *PLoS One*, **7**(7), e34893 (2012).
45. R. F. Schwabe, D. A. Brenner, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **290**(4), G583 – G589 (2006).
46. S. J. Tepper, A. M. Rapoport, F. D. Sheftell, *Arch. Neurol.*, **59**(7), 1084 – 1088 (2002).
47. C. Ullmer, H. G. Boddeke, K. Schmuck, H. Lubbert., *Br. J. Pharmacol.*, **117**(6), 1081 – 1088 (1996).
48. J. M. Van Nueten, P. A. Janssen, J. Van Beek, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **218**(1), 217 – 230 (1981).
49. R. Verheggen, A. Meier, I. Werner, et al., *Arch. Pharmacol.*, **369**(4), 391 – 401 (2004).
50. C. M. Villalon, D. Centurion, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **376**(1 – 2), 45 – 63 (2007).
51. S. W. Watts, *Clin. Sci. (Lond.)*, **108**(5), 399 – 412 (2005).
52. S. W. Watts, J. R. Priestley, J. M. Thompson, *PLoS One*, **4**(5), e5682 (2009).
53. L. Wei, Y. Liu, H. Kaneto, B. L. Fanburg, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **298**(6), L863 – L869 (2010).
54. Z. Xie, Z., S. P. Lee, B. F. O'Dowd, S. R. George, *FEBS Lett.*, **456**(1), 63 – 67 (1999).
55. Z. Xie, G. Varghese, T. Nguyen, et al., *Neuropsychopharmacology*, **23**(4), S32 – S40 (2000).
56. X. Zheng, N. S. Zinkevich, D. Gebremedhin, et al., *J. Am. Heart Assoc.*, **2**(3), e000080 (2013).

Поступила 09.10.13

SEROTONIN AND ITS RECEPTORS IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

A. D. Nadeev[1], I. L. Zharkikh[2], P. V. Avdonin[3], and N. V. Goncharov[4,5*]

[1] Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia;
[2] Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia;
[3] Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia;
[4] Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, Kapitolovo, Leningrad oblast, 188663 Russia;
[5] Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, prosp. M. Thorez 44, St. Petersburg, 194223 Russia;

Serotonin in cardiovascular system plays an important role in blood coagulation, allergy, and inflammation, as well as in blood vessel tone regulation. In this review, the mechanisms of serotonin effects upon the cells of blood vessels are considered and the list of main agonists and antagonists is presented. The signaling pathways activated by serotonin and their interaction in normal and pathological states are described.

Keywords: serotonin, receptors, blood vessels, smooth muscle cells, endothelial cells