

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.131-053.2-07

Ю. И. Ниязова, Ф. А. Миндубаева

РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Легочная артериальная гипертензия у детей считается сложным и многофакторным заболеванием, выживаемость при котором зависит от своевременной диагностики на ранней стадии заболевания. Патологические изменения при легочной артериальной гипертензии характеризуются гиперплазией интимы, гипертрофией меди, пролиферацией адвентиции, облитерацией мелких артерий и васкулитом, что приводит к быстрому летальному исходу. Точные механизмы, ответственные за патогенез легочной гипертензии еще не выяснены, однако выявленная эндотелиальная дисфункция, является основным инициатором развития легочной гипертензии. Причину данной дисфункции связывают с нарушениями серотонинергической системы.

Результаты исследования доступной научной литературы показали, что стратегии, позволяющей возможность ранней диагностики данной патологии у детей на современном этапе, не существует. Изучение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется выраженным ремоделированием мелких легочных артерий и артериол, приводит к декомпенсации правого желудочка и преждевременной гибели больных [2]. Эпидемиологические исследования распространенности ЛАГ в детской популяции раритетны и порой противоречивы. Вместе с тем данная проблема становится все более актуальной в связи со значительным ростом врожденных пороков развития и системных заболеваний соединительной ткани у детей во всем мире, которые в большинстве случаев осложняются ЛАГ [4, 29, 42].

Подходы в диагностике и терапии ЛАГ у взрослых не применимы в детской практике по разным причинам [29]. Особенно остро стоит вопрос с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС). Почти все специализированные методы по выявлению ЛАГ у детей раннего возраста чреваты развитием серьезных осложнений. Катетеризацию сердца (обязательный метод исследования в подтверждении диагноза ЛАГ) можно проводить только в покое и у доношенных детей старше 3 мес. жизни [5]. Поэтому кардиологам требуются ранние биомаркеры прогнозирования ЛАГ у детей. Об этом в своих исследованиях заявляют ученые разных стран [29, 42].

Цель работы – изучение и анализ литературных данных о роли серотонинергической системы в механизмах развития легочной артериальной гипертензии у детей раннего возраста.

Стратегия поиска. Проведен поиск и анализ научных публикаций в базах Pubmed, Medline, Web of Knowledge, Scopus, НЭБ КиберЛенинка. Глубина поиска составила с 1981 по

2019 гг.

Критерии включения источника в обзор: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры, полные версии статей. Литература на русском и английском языках.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации.

Изучение научной литературы по данной теме показывает, что легочная гипертензия (ЛГ) – опасное для жизни, быстро прогрессирующее и трудно диагностируемое заболевание. Клинические проявления любой ЛГ настолько неспецифичны, что до недавнего времени данная патология лечилась под маской других заболеваний. С прогрессом в диагностике стало явным, что легочная гипертензия сопровождает и осложняет прогноз многих заболеваний. Некоторые ученые считают, что легочная гипертензия является клиническим синдромом и не может рассматриваться как специфическое «заболевание» [1]. Этим объясняется и трудность классификации легочной гипертензии.

ЛАГ характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (сДЛА) до ≥ 25 мм рт. ст. в состоянии покоя и среднего давления заклинивания легочных артерий ≤ 15 мм рт. ст. [18]. Это определение стало общепризнанным с 2009 г., когда его согласовали и утвердили. Давление в легочной артерии определяется в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца.

ЛАГ является исключительно прекардиальной формой заболевания. Средняя про-

должительность жизни детей от момента постановки диагноза при естественном течении составляет 2-3 г., в 60% случаев дети умирают от сердечной декомпенсации или внезапно [2, 5].

По данным международного регистра педиатрической легочной гипертензии ЛАГ составляет 88% зарегистрированных случаев легочной гипертензии у детей. Подавляющее большинство составляют формы ЛАГ, ассоциированные с врожденными пороками сердца [3, 8, 27].

Современные методы исследования позволяют увидеть гистопатологические изменения при разных формах ЛАГ, на чем основана патоморфологическая классификация васкулопатий при ЛГ. Однако не ясна причина этих изменений, на выявление которых и направлен интерес современных исследований.

Анализ публикаций в базе SCOPUS показал единичные научные исследования по изучению ЛАГ с 1981 г. Почти 10 лет, с 1993 по 2002 г. – полное отсутствие работ в этом направлении. Новая волна исследований начинается с 2008 г., когда ученые многих стран поднимают вопрос по диагностике и лечению ЛГ.

На IV мировом симпозиуме по проблеме ЛГ, который проходил в 2008 г. в Дана Пойнте (Калифорния) был достигнут окончательный консенсус среди специалистов по содержанию классификации, которая легла в основу современного варианта. В 2013 г. в Ницце состоялось повторное обсуждение клинической классификации, согласно которой различают следующие формы ЛАГ: идиопатическая, наследственная, лекарственная и ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистосомозом [50].

Данная классификация подтверждает и отражает многофакторную патофизиологию ЛАГ. Повышение легочного сосудистого сопротивления связано с вазоконстрикцией, обструктивным ремоделированием стенки легочных сосудов, воспалением, тромбозом [1]. Таким образом, в патогенезе ЛАГ следует выделить четыре основных патофизиологических феномена, сочетание которых раскрывает сущность процессов ремоделирования легочных сосудов: 1) вазоконстрикция; 2) редукция легочного сосудистого русла; 3) снижение эластичности легочных сосудов; 4) облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток).

До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ. Современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на дисфункции или повреждении эндотелия, приводящих к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами, итогом которого является вазоконстрикция. Освобождение неидентифицированных хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секретия локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного (вследствие освобождения простаглицина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. При этом патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки, различные типы клеток – эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты. В адвентиции отмечается повышенная продукция экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Воспалительные клетки и тромбоциты играют существенную роль в развитии ЛГ. В плазме крови больных с ЛГ были обнаружены повышенные концентрации провоспалительных цитокинов и нарушение метаболизма серотонина в тромбоцитах [1, 6].

Впервые гипотеза причастности серотонина в развитии легочной гипертензии была предложена в 1990-х гг., когда заметили, что у некоторых пациентов с первичной легочной гипертензией был повышенный серотонин в плазме [25]. В то же время были выявлены случаи развития легочной артериальной гипертензии после употребления таблеток для похудения, таких как аминорекс, фенурамин и хлорфентермин, которые обладают непрямыми серотонинергическими эффектами. В 2006 г. была установлена зависимость между использованием во время беременности антидепрессантов из группы обратного захвата серотонина и развитием персистирующей ЛГ новорожденных [11, 30, 48].

Выявленные факты стали причиной направленного изучения роли серотонинергической системы в развитии патоморфологи-

ческих изменений, сопровождающих ЛГ. Большинство исследований выполнено иностранными учеными.

Известно, что серотонин синтезируется из незаменимой аминокислоты L-триптофана благодаря активности триптофан-гидроксилазы (TPH), которая превращает L-триптофан в 5-гидрокси-L-триптофан (5-НТР). 5-НТР превращается в серотонин с помощью 5-гидрокси-триптофандекарбоксилазы. Серотонин метаболизируется до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) через моноаминоксидазу (MAO) и альдегиддегидрогеназу. После синтеза серотонин запасается в везикулах. Энтерохромафинные клетки кишечника производят 80% серотонина в организме; 30-80% метаболизируется печенью при первом прохождении, а 90% остатка метаболизируется в легких. Оставшиеся 10% занимают тромбоциты. Поэтому концентрация свободного серотонина в крови обычно крайне низкая [6, 39, 40].

Чтобы рассмотреть, может ли серотониновая система служить платформой для выявления биомаркеров ранней диагностики ЛАГ, нужно рассмотреть активацию ее рецепторов, SERT и синтез через триптофан-гидроксилазы (TPH) [29].

Влияние серотонина на развитие ЛАГ связано с активацией различных типов рецепторов. Представляют интерес центральные и периферические эффекты серотонина на сердечно-сосудистую систему (ССС). Центральные эффекты серотонина на ССС проявляются при взаимодействии с рецепторами типа 5-НТ1а, 5-НТ2 и 5-НТ3. Активация рецепторов 5-НТ1а вызывает центральное угнетение симпатических влияний, что приводит к брадикардии, в то время как 5-НТ2 рецепторы вызывают возбуждение симпатического отдела, развитие тахикардии и повышение артериального давления [45]. Серотонин, высвобождаемый из тромбоцитов во время ишемии миокарда, через 5-НТ3 рецепторы хемочувствительных нейронов участвует в формировании ощущения боли с последующими сердечно-сосудистыми рефлексомиями: гипертензией и тахикардией [17, 38].

Периферические эффекты серотонина на ССС вызываются активацией рецепторов типа 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ7. Так, взаимодействие с рецепторами 5-НТ2 типа оказывает прямое вазомоторное, вазоконстрикторное и вазодилатационное действие на гладкомышечные клетки сосудов [6].

Влияние серотонина на сосудистый тонус реализуется через констрикцию и релак-

сацию гладкомышечных клеток при активации 5-НТ2а и 5-НТ2в рецепторов соответственно. Стимуляция 5-НТ2в рецепторов эндотелия приводит к активации Ca^{2+} -независимой NO-синтазы и высвобождению оксида азота с последующей дилатацией артерий среднего калибра [6]. При дисфункции или повреждении эндотелия, при атеросклерозе снижается 5-НТ2в-стимулированный синтез NO, и начинают преобладать вазоспастические, «проишемические» эффекты серотонина.

Большое биологическое значение имеет серотонин при кровотечениях. Он выделяется из разрушающихся тромбоцитов и препятствует кровотечению, вызывая сужение просвета сосуда. Серотонин является одним из пусковых факторов активации тромбоцитов при агрегации и тромбообразовании, возникающих при ишемии, контакте с инородной поверхностью. Активация тромбоцита приводит к выбросу серотонина, который через 5-НТ2а-рецепторы, находящиеся на мембране, активирует другие тромбоциты [36]. Серотонин вызывает агрегацию тромбоцитов и полимеризацию молекул фибрина, при тромбоцитопении способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка.

R. MacLean et al. С целью поиска новых методов лечения ЛАГ пересмотрели гипотезы участия серотонина в развитии ЛГ в 2018 г. Группа данных авторов утверждает, что легочный эндотелиальный синтез серотонина через триптофан гидроксилазу 1 (TPH1) повышается у пациентов с ЛАГ, а серотонин может действовать паракринным способом на нижележащие клетки гладких мышц легочной артерии (PAMCs). Серотонин может поступать в PAMCs через переносчик серотонина (SERT) или активировать рецептор 5-НТ1B; Активация 5-НТ1B и активность SERT взаимодействуют, вызывая сокращение и пролиферацию PAMC посредством активации нижестоящих пролиферативных и сократительных сигнальных механизмов [16, 40].

Выявлено, что провоцировать развитие ЛГ может повышенная биодоступность активных форм кислорода (АФК: супероксид-анион и перекись водорода), которая способствует окислительному стрессу [12, 15, 34, 51, 54, 55, 56]. Роль серотонина заключается в увеличении необратимого окисления РТР в гладкомышечных клетках легочной артерии, что может провоцировать процессы ремоделирования стенки легочных сосудов, характеризующих ЛАГ.

Известно, что серотонин индуцирует

перекись водорода, активируя Nox или MAO. Перекись водорода может фосфорилировать Erk и/или активировать Rho-киназу, облегчая транслокацию Erk. Таким образом, Erk может фосфорилировать факторы ядерного роста, такие как GATA4 [31, 33, 36, 52]. Клеточное производство антиоксидантов часто регулируется эритроидным фактором 2, связанным с ядерным фактором (Nrf2), который является фактором транскрипции, и влияет на антиоксидантные гены, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и тиоредоксин, каждый из которых защищает от окислительного повреждения. Одним из наиболее важных последствий окислительного стресса является окисление белков, особенно редокс-чувствительных РТР, которые регулируют фосфорилирование нижестоящих белков, включая митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), такие как p38МАРК. Серотонин также индуцирует 5-HT_{1B}-зависимую активацию Rho-киназы в этих клетках [26].

Инактивация серотонина происходит путем обратного захвата серотонергическими терминалями с помощью мембранного переносчика серотонина (SERT). SERT относится к семейству Na/Cl зависимых транспортеров (SLC6A4) и представлен на плазматических мембранах тромбоцитов [49], легочного эндотелия [19], плацентарного эпителия [9], где он участвует в системном гомеостазе серотонина. Активация и инактивация SERT регулируется через активность протеинкиназы G [6].

SERT отвечает за пролиферацию PASMС, стимулируемой 5-НТ, посредством активного транспорта 5-НТ внутриклеточно, сопровождаемого фосфорилированием тирозина GTPase-активирующего белка, образованием активных форм кислорода и активацией сигнального пути Erk МАРК [47]. SERT взаимодействует с 5-НТ рецепторами (5-НТР) в производстве 5-НТ-индуцированной пролиферации PASMС через G-белок Rho, Erk и PI3K/Akt [35]. Серотонилирование RhoA после SERT-опосредованной клеточной интернализации серотонина описано в тромбоцитах группой ученых во главе с D. J. Walther [53]. Активность RhoA и Rho киназы повышается при идиопатической ЛАГ (iPAH) в связи с усилением серотонилирования RhoA, и это может провоцировать активацию тромбоцитов [22]. Серотонин-индуцированный фиброз может также играть роль в формировании ЛАГ. Серотонин может активировать легочные артериальные фибробласты и способствовать фиброзу адвентиции посредством передачи

сигналов по пути TGFb1/Smad327 [14] и, в PASMС, через оксидазу NADPH (Nox1) [26].

Механизмы вовлечения SERT в патогенез ЛГ в основном изучаются в эксперименте зарубежными исследователями с использованием мышей. Результаты исследования с использованием мышей SM22-SERT (трансгенные мыши с избыточной экспрессией SERT, происходящей избирательно в гладко-мышечных клетках), указывают на то, что избыточная экспрессия сосудистого белка SERT сама по себе достаточна для индукции гиперплазии PASMС и последующего ЛГ, несмотря на отсутствие связанных изменений в биодоступности 5-НТ и других стимулов, таких как гипоксия, что повышает вероятность того, что, помимо своей роли в передаче сигналов 5-НТ, SERT также может участвовать в корегуляции другими митогенами пролиферации PASMС [21].

Выявлено, что SERT наряду с другими факторами роста: фактор, полученный из тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) влияет на пролиферацию PASMС крупного рогатого скота [32]. Механизмы взаимодействия SERT и рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR), в частности их влияние на рост PASMС изучали W. Ren et al., которыми было показано, что SERT играет центральную роль в патогенезе пролиферации PASMС, как в экспериментальной, так и клинической ЛАГ человека. Повышенная экспрессия и активность SERT связаны с большей митогенной реакцией на серотонин, обнаружены в клетках гладких мышц реконструированных легочных артерий у экспериментальных животных и пациентов с ЛАГ по сравнению с контрольной группой [47].

Результаты исследования показали, что четыре протестированных блокатора SERT дозозависимо ингибируют стимулированную PDGF пролиферацию PASMС человека и быка со сравнимой эффективностью с ингибиторами PDGFR, тогда как ингибиторы рецептора 5-НТ_{1B} или 5-НТ_{2A} не оказывали никакого эффекта. Таким образом, данная работа показала, что SERT отвечает за пролиферацию PASMС, стимулируемой 5-НТ, посредством активного транспорта 5-НТ внутриклеточно, сопровождаемого фосфорилированием тирозина GTPase-активирующего белка. Тем не менее, молекулярные механизмы, с помощью которых SERT регулирует пролиферацию PASMС, не полностью раскрыты [47].

Белок серотонинового транспортера (SERT), чьи гены находятся в 17 хромосоме,

может иметь две аллельные формы длинную (L) и короткую (S), связаны с риском идиопатической ЛАГ [10]. Установлено, что люди с генотипом LL имеют более высокий риск развития идиопатической ЛАГ, чем люди с генотипом SS [23].

В эксперименте на мышах доказано, что избыточная экспрессии SERT в гладких мышцах вызывает развитие ЛГ как у самцов, так и самок [21, 39]. У мышей, нокаутированных по гену SERT, наблюдается ослабленная гипоксия. Ингибирование SERT защищает от гипоксии, индуцированной ЛГ [41].

Исследования Anne Katrine Johansen et al. Показали, что транспортер серотонина способствует развитию патологического эстрогенового метаболического пути при легочной гипертензии через цитохром P450 1B1 (CYP1B1). Их исследования начались с выявления факта влияния избыточной экспрессии переносчика серотонина (SERT+) у мышей на развитие эстрогензависимой ЛГ. Они определили, что метаболизм эстрогена цитохромом P450 1B1 задействован в патогенезе ЛАГ и совместно с серотонином могут повышать экспрессию CYP1B1 в клетках гладких мышц легочной артерии человека [28].

В 2016 г. появляются единичные работы по исследованию роли SERT у детей в патогенезе идиопатической ЛАГ и ЛАГ? Ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани. E. C. Castro с группой исследователей изучал роль переносчика серотонина в развитии легких человека и неонатальных заболеваниях легких, а именно персистирующую легочную гипертензию новорожденных (ассоциированная ЛАГ), гистологическим и иммуно-гистохимическим методом. Экспрессию SERT при различных легочных гипертонических расстройствах изучали с использованием срезов легких, полученных при вскрытии у 29 детей с ЛГ. После окрашивания ни в одном органе, кроме легких, не было положительного окрашивания SERT сосудов и эндотелия. В своих результатах они показали, что снижение активности SERT приводит к повышению уровня серотонина [13].

Представляют интерес исследования A. Baloira с коллегами, которые изучали полиморфизм в гене белка-переносчика серотонина у пациентов с идиопатической ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, и тромбоэмболической ЛАГ. Целью их исследования было сравнение распространенности L-аллельной формы SERT у пациентов с ЛАГ с общей популяцией и выявление

клинических различий у пациентов с ЛАГ на основе аллели SERT. ДНК была извлечена из лейкоцитов периферической крови у 50 пациентов с ЛАГ и 50 пациентов группы контроля. Однако средний возраст исследуемых на момент постановки диагноза составлял 56 ± 16 лет (30 женщин и 19 мужчин). Результаты их исследования показали, что распределение аллелей гена SERT не отличается у пациентов с ЛАГ и у нормальной популяции. Различные типы ЛАГ имеют одинаковое распределение аллелей, нет четкой связи с тяжестью заболевания [10].

Hang Zhang et al. Провели метаанализ с целью выявления связи между полиморфизмом гена SERT и идиопатической ЛАГ, в ходе которого было выявлено, что люди с генотипом LL имеют более высокий риск развития ИЛАГ, чем люди с генотипом SS [23]. Мустафин А. А. с группой казанских ученых впервые в мировой практике провел комплексное исследование функциональной активности 5-HT₂ и 5-HT₄ серотониновых рецепторов миокарда, с параллельным иммуногистохимическим подтверждением наличия этих рецепторов в миокарде правого предсердия, определение плазменного и тромбоцитарного содержания серотонина и его метаболита 5-ГИУК у детей с ВПС в возрасте от 2 месяцев до 17 лет. Прослежена реакция серотонинэргической системы на патологию ССС, начиная с формирования адаптационных процессов и до появления признаков декомпенсации. Всего были обследованы 99 детей, из них 81 – с различными ВПС и 18 детей без ВПС. Впервые выявлена связь между гемодинамической нагрузкой на правое предсердие и инотропной реакцией миокарда правого предсердия на агонист 5-HT₄ рецепторов у детей с ВПС. Установлена зависимость между степенью легочной артериальной гипертензии и концентрацией 5-ГИУК плазмы крови у детей с ВПС [6].

ЛАГ – сложное заболевание, с многофакторным патогенезом, исход которого, без своевременно начатой терапии, летальный. Данные исследований ученых всего мира показывают, что у большинства пациентов все еще диагностируется поздняя стадия заболевания, и ожидать изменения в ближайшем будущем не следует. Точные механизмы, ответственные за патогенез ЛГ, еще не выяснены, однако выявленная эндотелиальная дисфункция, несомненно, является основным инициатором развития ЛГ. Особый интерес вызывает выявленная активизация нейротрансмиттера серотонина, который выделяется из

легочного эндотелия, а также активация транспортера обратного захвата серотонина, найденного в гладких мышцах сосудов. Продолжается работа по выявлению пусковых механизмов инициирования вазоконстрикции, а также пролиферации клеток гладких мышц в патогенезе ЛГ. Основные работы в проблеме диагностики ЛГ направлены на выявление препаратов, эффективных в ослаблении развития ЛГ, вызванной хронической гипоксией. Выявлены селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые снижают концентрацию 5-НТ в тромбоцитах пациентов.

Терапевтические подходы при детской легочной артериальной гипертензии основаны, прежде всего, на клиническом опыте, в отличие от доказательного подхода у взрослых с ЛГ. Существует явная потребность в неинвазивных и объективных биомаркерах для точной диагностики и прогноза этого заболевания у детей, но многогранный спектр данной патологии, клинические проявления и ассоциации с другими заболеваниями делает это сложной задачей.

Результаты анализа литературных данных показали, что практически все работы, подтверждающие гипотезу причастности серотонина в развитии ЛАГ, являются экспериментальными, выполненными зарубежными учеными. Единичные исследования роли серотонинергической системы в развитии ЛАГ у детей, с системными заболеваниями соединительной ткани, недоношенных, маловесных детей от матерей ВИЧ-инфицированных, имеющих наркозависимость, проводились с целью улучшения методов лечения.

Единственные исследования, направленные на изучение роли серотонинергической системы в патогенезе развития ЛАГ у детей с ВПС проводятся группой казанских ученых с 2008 г., которые методом иммуногистохимического анализа установили наличие 5-НТ_{2в}, 5-НТ₄ рецепторов и мембранного переносчика серотонина в миокарде правого предсердия детей с ВПС. Выявлено повышение концентраций метаболитов серотонина 5-НТ и 5-ГИУК в плазме у детей с легочной гипертензией и высокая степень корреляции между концентрацией 5-ГИУК в плазме и моче с разной степенью ЛАГ [7].

В свете этого можно надеяться, что в недалеком будущем будут разработаны ингибиторы синтеза серотонина (ингибиторы ТРН1) или рецептора 5-НТ_{1В}, которые могут оказать терапевтически эффективными при ЛАГ у детей.

Таким образом, выявление биомаркеров ранней диагностики ЛАГ у детей является весьма актуальным на современном этапе. Дальнейшее изучение роли серотонинергической системы является обнадеживающим и перспективным в решении данного вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1 Авдеев С. Н. Легочная гипертензия. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416 с.

2 Бокерия Л. А. Клинические рекомендации по ведению с врожденными пороками сердца. – М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева, 2014. – 342 с.

3 Бокерия Л. А., Горбачевский С. В., Школьникова М. А. Легочная гипертензия у детей. – М., 2013. – 416 с.

4 Затолокина А. О. Дискуссионные аспекты развития и подходов к терапии синдрома легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией /А. О. Затолокина, Т. В. Белоусова, С. А. Лоскутова //Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №1(68). – С. 4-10.

5 Клинические рекомендации. Легочная гипертензия у детей. – М.: МЗ РФ, 2017. – 60 с.

6 Мустафин А. А. Концентрация серотонина в плазме крови и тромбоцитах, влияние агонистов 5-НТ₂ и 5-НТ₄ рецепторов на сократимость миокарда у детей с врожденными пороками сердца: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Казань, 2008. – 101 с.

7 Мустафин А. А. Серотонин как основная причина развития легочной гипертензии: от гипотезы к лечебной практике /А. А. Мустафин, Р. Р. Нигматулина, Д. Ф. Билалова //Естественные и технические науки. – 2018. – №3 – С. 106-111.

8 Abman S. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society /S. Abman, G. Hansmann, S. Archer //Circulation. – 2015. – V. 132. – P. 2037-2099.

9 Balkovetz D. F. Evidence for an imipramine-sensitive serotonin transporter in human placental brush-border membranes /D. F. Balkovetz, C. Tirupathi, F. H. Leibach //J. oil. Chem. – 1989. – V. 264. – Pp. 2195-2198.

10 Baloira A. Polymorphisms in the Serotonin Transporter Protein (SERT) Gene in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension /A. Baloira, M. Nunez, J. Cifrian //Arch. Bronconeumol. – 2012. – V. 48, №3. – Pp. 77-80.

11 Belohlavkova S. Fenfluramineinduced pulmonary vasoconstriction: role of serotonin receptors and potassium channels /S. Belohlavkova, J. Simak, A. Kokesova //J. Appl. Physiol. –

2001. – V. 91. – Pp. 755-761.

12 Bowers R. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension /R. Bowers, C. Cool, R. C. Murphy //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – V. 169. – Pp. 764-769.

13 Castro E. C. C. The Role of Serotonin Transporter in Human Lung Development and in Neonatal Lung Disorders /E. C. C. Castro, P. Sen, W. T. Parks //Canadian Respiratory Journal. – 2017. – 10 pages. – Article ID 9064046, <https://doi.org/10.1155/2017/9064046>.

14 Chen C. Serotonin drives the activation of pulmonary artery adventitial fibroblasts and TGF- β 1/ Smad3-mediated fibrotic responses through 5-HT_{2A} receptors /C. Chen, X. Han, F. Fan //Mol. Cell. Biochem. – 2014. – V. 397. – Pp. 267-276.

15 Cracowski J. L. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension / J. L. Cracowski, C. Cracowski, G. Bessard //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V. 164. – Pp. 1038-1042.

16 Eddahibi S. Cross talk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension – Critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia /S. Eddahibi, C. Guignabert, A. M. Barlier-Mur //Circulation. – 2006. – V. 113. – Pp. 1857-1864.

17 Fu L. V. Activated platelets contribute to stimulation of cardiac afferents during ischemia in cats: role of 5-HT₃ receptors /L. V. Fu, J. S. Longhurst //Physiol. – 2002. – V. 544. – Pp. 897-912.

18 Galie N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M. Hoeper, M. Humbert //European heart journal. – 2016. – V. 37. – №1. – P. 67-119.

19 Gillis C. N. The fate of circulating amines within the pulmonary circulation /C. N. Gillis, B. R. Pitt //Annu. Rev. physiol. – 1982. – V. 44. – Pp. 269-281.

20 Gray E. A. Assessment of the serotonin pathway as a therapeutic target for pulmonary hypertension /E. A. Gray, H. Tsuchimochi, J. T. Pearson //J. Synchrotron Rad. – 2013. – V. 20. – Pp. 756-764.

21 Guignabert C. Transgenic mice overexpressing the 5-hydroxytryptamine transporter gene in smooth muscle develop pulmonary hypertension /C. Guignabert, M. Izikki, L.I. Tu //Circ.

Res. – 2006. – V. 98. – Pp. 1323-1330.

22 Guilluy C. RhoA and Rho kinase activation in human pulmonary hypertension: role of 5-HT signaling /C. Guilluy, S. Eddahibi, C. Agard //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – V. 179. – Pp. 1151-1158.

23 Hang Z. Association between serotonin transporter (SERT) gene polymorphism and idiopathic pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis and review of the literature /Zh. Hang, X. Meng, X. Jia //Metabolism clinical and experimental. – 2013. – V. 62. – Pp. 1867-1875.

24 Harvey G. Citalopram inhibits platelet function independently of SERT mediated 5-HT transport /G. R. Harvey, Y. Ruoling, N. H. Bedwani //Scientific Reports. – 2018. – DOI:10.1038/s41598-018-21348-3.

25 Herve P. Increased plasma serotonin in primary pulmonary-hypertension /P. Herve, J. M. Launay, M. L. Scrobohaci //Am. J. Med. – 1995. – V. 99. – Pp. 249-254.

26 Hood K. Y. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-mediated redox signaling and vascular remodeling by 16 α -hydroxyestrone in human pulmonary artery cells: implications in pulmonary arterial hypertension / K. Y. Hood, A. C. Montezano, A. P. Harvey //Hypertension. – 2016. – V. 68. – Pp. 796-808.

27 Ivy D. D. Paediatric pulmonary hypertension /D. D. Ivy, S. H. Abman, R. J. Barst //J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – V. 62. – Pp. 117-126.

28 Johansen A. K. The serotonin transporter promotes a pathological estrogen metabolic pathway in pulmonary hypertension via cytochrome P450 1B1 /A. K. Johansen, A. Dean, I. Morecroft //Pulmonary Circulation. – 2016. – V. 6, №1. – Pp. 82-92.

29 Kelley L. Biomarkers for pediatric pulmonary arterial hypertension – a call to collaborate Frontiers in Pediatrics //Pediatric Pulmonology. – 2014. – V. 2. – doi: 10.3389/fped.2014.00007

30 Kramer M. S. Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension /M. S. Kramer, D. A. Lane //J. Clin. Epidemiol. – 1998. – V. 51. – Pp. 361-364.

31 Lawrie A. Interdependent serotonin transporter and receptor pathways regulate S100A4/Mts1, a gene associated with pulmonary vascular disease /A. Lawrie, E. Spiekerkoetter, E. C. Martinez //Circ. Res. – 2005. – V. 97. – Pp. 227-235.

32 Lee S. L. Dual effect of serotonin on growth of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture /S. L. Lee, W. W. Wang, B. J. Moore //Circ. Res. – 1991. – V. 68. – Pp. 1362-

1368.

33 Lee S. L. Superoxide as an intermediate signal for serotonin-induced mitogenesis /S. L. Lee, W. W. Wang, B. L. Fanburg //Free Radic. Biol. Med. – 1998. – V. 24. – Pp. 855-858.

34 Li S. NOX4 regulates ROS levels under normoxic and hypoxic conditions, triggers proliferation, and inhibits apoptosis in pulmonary artery adventitial fibroblasts /S. Li, S. S. Tabar, V. Malec //Antioxid. Redox Signal. – 2008. – V. 10. – Pp. 1687-1697.

35 Liu Y. L. Rho kinase-induced nuclear translocation of ERK1/ERK2 in smooth muscle cell mitogenesis caused by serotonin /Y. L. Liu, Y. J. Suzuki, R. M. Day //Circ. Res. – 2004. – V. 95. – Pp. 579-586.

36 Liu Y. Serotonin-induced growth of pulmonary artery smooth muscle requires activation of phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase B/mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal S6 kinase 1 /Y. Liu, B. L. Fanburg //Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2006. – V. 34. – Pp. 182-191.

37 Long L. Serotonin increases susceptibility to pulmonary hypertension in BMPR2-deficient mice /L. Long, M. R. MacLean, T. K. Jeffery //Circ. Res. – 2006. – V. 98. – Pp. 818-827.

38 Longhurst J. S. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes /J. S. Longhurst, S. C. Tjen-A-Looi, L. W. Fu //Ann. NY acad. Sci. – 2001. – V. 940. – Pp. 74-95.

39 MacLean M. R. Overexpression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene-Effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension /M. R. MacLean, G. A. Deuchar, M. N. Hicks //Circulation. – 2004. – V. 109. – Pp. 2150-2155.

40 MacLean M. R. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series) //Pulmonary Circulation. – 2018. – V. 8 (2). – Pp. 1-9.

41 Marcos E. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension /E. Marcos, S. Adnot, M. H. Pham //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – V. 168. – Pp. 487-493.

42 Marius M. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension //Journ. Of the American College of Cardiology. – 2013. – V. 62. – Pp. 25.

43 Maurer-Spurej E. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin /E. Maurer-Spurej, C. Pittendreigh, K. Solomons //Thromb. Haemost.

– 2004. – V. 91 (1). – Pp. 119-128.

44 Penumatsa K. C. Transglutaminase 2-mediated serotonylation in pulmonary hypertension /K. C. Penumatsa, B. L. Fanburg //Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2014. – V. 306. – Pp. 309-315.

45 Penumatsa K. Tissue transglutaminase promotes serotonin-induced AKT signaling and mitogenesis in pulmonary vascular smooth muscle cells /K. Penumatsa, S. Abualkhair, L. Wei //Cell Signal. – 2014. – V. 26. – Pp. 2818-2825.

46 Ramage A. G. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors //Brain res. Bull. – 2001. – V. 56. – Pp. 425-439.

47 Ren W. Serotonin transporter interacts with the PDGF receptor in PDGF-BB-induced signaling and mitogenesis in pulmonary artery smooth muscle cells /W. Ren, W. W. Stephanie, L. F. Barry //Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2011. – V. 300. – Pp. 486-497.

48 Rothman R. B. Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates-Implications for primary pulmonary hypertension /R. B. Rothman, M. A. Ayestas, C. M. Dersch //Circulation. – 1999. – V. 100. – Pp. 869-875.

49 Rudnick G. Active transport of 5-hydroxytryptamine by plasma membrane vesicles isolated from human blood platelets //J. Biol. Chem. – 1977. – V. 252. – Pp. 2170-2174.

50 Simonneau G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension /G. Simonneau, M. Gatzoulis, I. Adatia //J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – V. 62. – Pp. 34-41.

51 Sturrock A. Transforming growth factor-beta 1 induces Nox4 NAD(P)H oxidase and reactive oxygen species-dependent proliferation in human pulmonary artery smooth muscle cells /A. Sturrock, B. Cahill, K. Norman //Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2006. – V. 290. – Pp. 661-673.

52 Suzuki Y. J. Activation of GATA-4 by Serotonin in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells /Y. J. Suzuki, R. M. Day, C. C. Tan //J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278. – Pp. 17525-17531.

53 Walther D. J. Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release /D. J. Walther, J. U. Peter, S. Winter //Cell. – 2003. – V. 115. – Pp. 851-862.

54 Wedgwood S. ET-1 stimulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation via induction of reactive oxygen species /S. Wedgwood, R. W. Dettman, S. M. Black //Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2001. – V. 281. – Pp. 1058-1067.

55 Wong C. M. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension /C. M. Wong, G. Bansal, L. Pavlickova //Antioxid. Redox. Signal. – 2013. – V. 18. – Pp. 1789-1796.

56 Yaghini F. A. Angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell migration and growth are mediated by cytochrome P450 1B1-dependent superoxide generation /F. A. Yaghini, C. Y. Song, E. N. Lavrentyev //Hypertension. – 2010. – V. 55. – Pp. 1461-1467.

REFERENCES

1 Avdeev S. N. Legoch'naja gipertenzija. – M.: GJeOTAR-Media, 2015. – 416 s.

2 Bokerija L. A. Klinicheskie rekomendacii po vedeniju s vrozhdannymi porokami serdca. – M.: NCSH im A.N. Bakuleva, 2014. – 342 s.

3 Bokerija L. A., Gorbachevskij S. V., Shkol'nikova M. A. Legoch'naja gipertenzija u detej. – M., 2013. – 416 s.

4 Zatulokina A. O. Diskussionnye aspekty razvitija i podhodov k terapii sindroma legochnoj gipertenzii u detej s bronholegichnoj displaziej /A. O. Zatulokina, T. V. Belousova, S. A. Loskutova //Mat' i ditja v Kuzbasse. – 2017. – №1(68). – S. 4-10.

5 Klinicheskie rekomendacii. Legoch'naja gipertenzija u detej. – M.: MZ RF, 2017. – 60 s.

6 Mustafin A. A. Koncentracija serotoninina v plazme krovi i trombocitah, vlijanie agonistov 5-NT2 i 5-NT4 receptorov na sokratimost' miokarda u detej s vrozhdannymi porokami serdca: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. – Kazan', 2008. – 101 s.

7 Mustafin A. A. Serotonin kak osnovnaja prichina razvitija legochnoj gipertenzii: ot gipotezy k lechebnoj praktike /A. A. Mustafin, R. R. Nigmatulina, D. F. Bilalova //Estestvennye i tehničeskie nauki. – 2018. – №3 – S. 106-111.

8 Abman S. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society /S. Abman, G. Hansmann, S. Archer //Circulation. – 2015. – V. 132. – P. 2037-2099.

9 Balkovetz D. F. Evidence for an imipramine-sensitive serotonin transporter in human

placental brush-border membranes /D. F. Balkovetz, C. Tirupathi, F. H. Leibach //J. oil. Chem. – 1989. – V. 264. – Pp. 2195-2198.

10 Baloira A. Polymorphisms in the Serotonin Transporter Protein (SERT) Gene in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension /A. Baloira, M. Nunez, J. Cifrian //Arch. Bronconeumol. – 2012. – V. 48, №3. – Pp. 77-80.

11 Belohlavkova S. Fenfluramine-induced pulmonary vasoconstriction: role of serotonin receptors and potassium channels /S. Belohlavkova, J. Simak, A. Kokesova //J. Appl. Physiol. – 2001. – V. 91. – Pp. 755-761.

12 Bowers R. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension /R. Bowers, C. Cool, R. C. Murphy //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – V. 169. – Pp. 764-769.

13 Castro E. C. C. The Role of Serotonin Transporter in Human Lung Development and in Neonatal Lung Disorders /E. C. C. Castro, P. Sen, W. T. Parks //Canadian Respiratory Journal. – 2017. – 10 pages. – Article ID 9064046, <https://doi.org/10.1155/2017/9064046>.

14 Chen C. Serotonin drives the activation of pulmonary artery adventitial fibroblasts and TGF- β 1/Smad3-mediated fibrotic responses through 5-HT_{2A} receptors /C. Chen, X. Han, F. Fan //Mol. Cell. Biochem. – 2014. – V. 397. – Pp. 267-276.

15 Cracowski J. L. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension /J. L. Cracowski, C. Cracowski, G. Bessard //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V. 164. – Pp. 1038-1042.

16 Eddahibi S. Cross talk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension – Critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia /S. Eddahibi, C. Guignabert, A. M. Barlier-Mur //Circulation. – 2006. – V. 113. – Pp. 1857-1864.

17 Fu L. V. Activated platelets contribute to stimulation of cardiac afferents during ischemia in cats: role of 5-HT₃ receptors /L. V. Fu, J. S. Longhurst //Physiol. – 2002. – V. 544. – Pp.

Yu. I. Niyazova, F. A. Mindubayeva

ROLE OF SEROTONINERGIC SYSTEM IN DEVELOPMENT MECHANISMS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Department of morphology and physiology of NCJSC «Karaganda medical university»

(Karaganda, Republic of Kazakhstan)

Pulmonary arterial hypertension in children is considered to be a complex and multifactorial disease, the survival of which depends on timely diagnosis at an early stage of the disease. Pathological changes in pulmonary arterial hypertension are characterized by endothelial hyperplasia, media hypertrophy, adventitious proliferation, obliteration of small arteries, and vasculitis, which leads to rapid death. The exact mechanisms responsible for the pathogenesis of pulmonary hypertension have not yet been elucidated, but the identified endothelial dysfunction is the main initiator of the development of pulmonary hypertension. The cause of this dysfunction is associated with disorders of the serotonergic system. The aim of the work was to study the results of scientific research in different countries of the world

on the role of serotonin and its carrier in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension and the possibility of its use in predicting pulmonary arterial hypertension in young children.

The results of the study of available scientific literature have shown that a strategy allowing the possibility of early diagnosis of this pathology in children at the present stage does not exist. The study of the role of the serotonergic system is encouraging and promising in addressing this issue.

Key words: pulmonary arterial hypertension, early diagnosis, serotonin, membrane serotonin transporter, platelets.

Ю. И. Ниязова, Ф. А. Миндубаева

ӨКПЕЛІК АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ ДАМУЫНЫҢ МЕХАНИЗМІНДЕ СЕРОТОНИНЭРГИЯЛЫҚ ЖҮЙЕНІҢ РӨЛІ

Қарағанды Медицина университеті морфология және физиология кафедрасы

Балаларда өкпелік артериялық гипертензия күрделі және даму себебіне әсер ететін факторлары көп ауру болып саналады. Аурудан айығу оны ерте сатысында және дер кезінде анықтауға байланысты. Өкпелік артериялық гипертензия кезіндегі патологиялық өзгерістер интима гиперплазиясымен, аралық заттың гипертрофиясымен, адвентиция пролиферациясымен, ұсақ артериялардың облитерациясымен және васкулитпен сипатталады және тез арада өлімге әкеледі. Өкпелік гипертензияның патогенезіне жауапты нақты механизмдер әлі күнге дейін анықталмаған, дегенмен анықталған эндотелиялық өзгерістер өкпелік гипертензия дамуының негізгі инициаторы болып табылады. Осы өзгерістер дамуының себебін серотонинергиялық жүйенің бұзылуымен байланыстырады. Жұмыстың мақсаты әлемнің әр елдерінде серотониннің және оны тасымалдаушысының өкпелік артериялық гипертензия дамуының патогенезіндегі рөлі жайында ғылыми зерттеулер нәтижесін және оларды ерте жастағы балаларда өкпелік артериялық гипертензияны болжауда қолдану мүмкіншілігі жайында оқып білу.

Қол жетімді ғылыми оқулықтарды зерттеу нәтижесі мынаны көрсетті, қазіргі кезде балаларда осы патологияны ерте анықтауға мүмкіндік беретін стратегия жоқ. Серотонинергиялық жүйенің рөлін зерттеу осы мәселені шешуде үміт артатын және перспективті болып табылады.

Кілт сөздер: өкпелік артериялық гипертензия, ерте анықтау, серотонин, серотониннің мембраналық тасымалдаушысы, тромбоциттер