

УДК 612.085.1

**ВЛИЯНИЕ СЕРТОНИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК
(Обзор литературы и собственные данные)**

**THE EFFECT OF SEROTONIN ON STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF
KIDNEYS
(Literature review and own data)**

**А.Э. Лычкова¹, Ю.А. Хощенко², П.Г. Осипов², В.В. Фентисов²
A.E. Lychkova¹, Yu.A. Hoschenko², P.G. Osipov², V.V. Fentisov²**

¹⁾ *Московский Клинический Научный Центр Департамента здравоохранения города Москвы
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.*

²⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85*

¹⁾ *Moscow Clinical Scientific Center Moscow Department of Health
Russia, 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86*

²⁾ *Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85*

E-mail: lychkova@mail.ru, lihuss@yandex.ru

Аннотация. В работе представлен анализ научной литературы по влиянию серотонина на почки. Представлены данные о состоянии почек при двусторонней ваготомии и гиперсеротонинемии. Экспериментальным путем оценена роль серотонинергической системы при нарушении парасимпатической иннервации почек. Установлено, что введение серотонина в условиях двусторонней ваготомии способствует восстановлению кровоснабжения органа, а избыточная активация серотонинергической системы приводит к развитию фиброза почки.

Resume. The paper presents the analysis of the scientific literature on the effect of serotonin on the kidneys. Presents data on the condition of the kidneys with bilateral vagotomy and hyperserotonemia. Experimentally evaluated the role of the serotonergic system in violation of the parasympathetic innervation of the kidneys. It is established that introduction of serotonin in the conditions of bilateral vagotomy contributes to the restoration of blood supply to the body, and excessive activation of the serotonergic system leads to the development of fibrosis of the kidney.

Ключевые слова: серотонин, почки, нефропатия, гиперсеротонинемия, двусторонняя ваготомия, нарушение парасимпатической иннервации почек.

Keywords: serotonin, kidneys, nephropathy, hyperserotonemia, bilateral vagotomy, disruption of parasympathetic innervation of the kidneys.

Введение

До последнего времени многие урологические заболевания рассматривались как явления, изучаемые на уровне одной системы органов. Но более логично рассматривать развитие любой болезни с точки зрения системного подхода [Dwain, Eckberg, 1997; Hemingway, Marmot, 1999]. Так, вполне логически обоснованными являются предположения о том, что если какие-либо, даже на первый взгляд и не связанные напрямую, нарушения встречаются с высокой частотой в определенной возрастной группе, то они могут быть проявлениями одного и того же патологического процесса, поражающего организм в целом.

Симпатико-адреналовая и парасимпатическая система с их гормонами и медиаторами-катехоламинами является одной из нейрогуморальных систем организма, осуществляющей интеграцию деятельности человека в меняющихся условиях существования. Серотонинергическая система участвует в регуляции сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, регулирует мышечный тонус и чувствительность фото- и механорецепторов, нарушения в ее функционировании приводят к серьезной патологии [Eddahibi, Adnot, 2006].

Проведенный анализ показал, что в формировании вегетативного статуса у больных с мочекаменной болезнью преобладает влияние симпатического отдела нервной системы. Данные факторы приводят к нарушению сократительной способности чашечно-лоханочной системы почки, вплоть до ее атонии, и создают местные условия для развития мочекаменной болезни [Хощенко, Фентисов, 2013].

Поражение канальцев и интерстиции почек могут наблюдаться при различных метаболических расстройствах. Наиболее часто встречаются гипокалиемическая нефропатия, уратная нефропатия, гиперкальциемическая нефропатия и оксалатная нефропатия [Наточин, 2000]. Как известно, существуют два основных механизма нарушения целостности и гибели клетки: мембранолиз (цитолиз) и апоптоз (гибель ядра). При воспалительных заболеваниях почек у детей и в экспериментальных исследованиях на животных был обнаружен особый вид поражения тканей - кальцифицирующий мембранолиз, при котором избирательно разрушаются кислые фосфолипиды наружных клеточных мембран, что приводит к высвобождению азотистых компонентов фосфолипидов (серин, этаноламин, фосфоэтанолламин), образованию избыточных количеств оксалата и фосфата, высвобождению мембраносвязанного кальция с последующей кальцификацией мягких тканей [Bailey et al., 2004]. Было показано, что такое явление характерно для дисметаболических нефропатий, интерстициального нефрита, мочекаменной болезни и сопровождается появлением в моче веществ, создающих высокий риск камнеобразования в мочевыводящих путях (кальций, оксалаты, фосфаты), а также соединений, образующих матрицу конкремента (метаболические коллагены, гликозаминогликаны) или способствующих кристаллообразованию (перекиси липидов, лизофосфолипиды) [Наточин, 2000]. Кальцифицирующий мембранолиз сопровождается активацией процессов пероксидации с повышением активности ксантиноксидазы, которая длительно (1-2 сут) сохраняется даже при транзиторном повышении в крови содержания паратгормона [Nishishita, Lin, 2004]. Этот процесс сопровождается снижением энергопродукции и образования ингибиторов кальциевого кристаллообразования (неорганические пирофосфаты, АТФ и др.) и усугубляется активацией фосфолипаз с образованием многочисленных липидных медиаторов воспаления и снижением активности Ca-Mg-АТФаз, предупреждающих избыточное накопление кальция в клетках [Muranomunda et al., 2000].

Клеточный состав клубочков почек представлен эндотелиальными, эпителиальными и мезангиальными клетками [Mishra et al., 2002]. Гломерулярные мезангиальные клетки во многом обеспечивают структурную целостность и функцию фильтрации почек. Само их морфологическое положение в непосредственной близости по отношению к васкулярным структурам делает клетки восприимчивыми к влиянию биологически активных веществ, вызывающих контрактильное и релаксирующее действие: среди контрактильных веществ выделяют серотонин, ангиотензин II, аргинин-вазопрессин, глюкозу, тромбоксан; веществами, индуцирующим релаксацию, являются простагландины ПГЕ₂ [Ed-dahibi, Adnot, 2006]. Кроме того, ряд биологически активных веществ помимо контрактильного действия на мезангиальные клетки, способствуют их пролиферации. Среди этих вазоактивных веществ следует отметить серотонин, ангиотензин II, аргинин, вазопрессин, тромбоксан и глюкозу в повышенных дозах [Dziegiel et al., 2002].

Серотонин синтезируется в почках. Депо серотонина в почках относительно невелики и находятся в мозговом слое почек. Тем не менее, активность серотонинсинтезирующих ферментов в почке и центральной нервной системы сопоставимы. Полный каскад синтеза серотонина локализован также в проксимальных канальцах коркового слоя почек [Лычкова, 2005, 2006].

Данные экспериментальных исследований

Регуляторное влияние серотонинергической системы на структурно-функциональные характеристики почек были исследованы на следующих группах экспериментальных животных:

- интактные кролики младшей возрастной группы;
- кролики младшей возрастной группы с гиперсеротонинемией;
- интактные кролики старшей возрастной группы;
- кролики старшей возрастной группы с гиперсеротонинемией;
- кролики старческого возраста, в том числе с кальцинозом.

Гиперсеротонинемия – слабое превышение уровня серотонина в органах и тканях - следует отличать от гиперсеротонинергического синдрома, который развивается, в частности, при перераздражении центральных 5HT_{1A} – и 5HT₂-рецепторов и характеризуется изменениями ментального состояния (ажитация, возбуждение, гипомания), нарушениями моторной активности (myoclonus, hyperreflexia, hemiballismus, ataxia) и автономными проявлениями (тремор, диарея, лихорадка). Серотонинергический синдром развивается под воздействием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (SSRI), предшественников биоамина (то есть, триптофана, L-дофа), производных амфетамина, трициклических антидепрессантов, опиоидов, применяемых в терапевтических дозах и гипердозах. Чаще всего, данное состояние возникает при введении ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина [Данилов, 2015; Chan, 1998]. Эти блокаторы увеличивают уровень серотонина в центральной нервной системе (ЦНС), предотвращая расщепление и обратный захват биоамин, соответственно; действие блокаторов носит синергичный характер и приводит к повышению содержания серотонина в крови [Friedman et al., 1998].

Морфологическое исследование почки кроликов старческого возраста с гиперсеротонинемией (вызванной слабым электрическим раздражением окончаний серотонинергических нервных волокон симпатического ствола), проведенное нами, выявило наличие одиночных кист почек с кальцификатами в стенке кисты. В отдельных препаратах отмечается адгезия эритроцитов и кальцификаты в стенке

кисты. Почка кролика младшей возрастной группы с гиперсеротонинемией характеризуется появлением в отдельных полях зрения лапчатых клубочков с отеком капсулы Шумлянско-Боумена, выраженным в разной степени, расширением артерий и вен с усилением кровенаполнения.

Почка кролика старшей возрастной группы с гиперсеротонинемией характеризуется наличием лапчатых клубочков; отдельные лапчатые клубочки вторично сморщены и отмечается компенсаторная гипертрофия соседних клубочков; в отдельных клубочках отмечается кровоизлияние в капсулу. В единичных клубочках строма нарушена, отделена от капсулы, что свидетельствует о начальной стадии вторичного сморщивания почек. Канальцы предельно расширены. В отдельных полях зрения в просвете канальцев обнаружены кристаллы солей. Эпителий канальцев уплощен с участками его отслойки. В паренхиме участки фиброза с фибробластами и лимфоцитами.

Морфологически почка интактных кроликов старшей возрастной группы характеризуется расширением мозгового слоя. Канальцы почки участками расширены, участками – узкие. Эпителий канальцев обычной кубической формы. Ядро клеток эпителия расположено в верхнем полюсе эпителиальных клеток. Отмечается выраженная десквамация эпителия.

Почка кролика старческого возраста характеризуется наличием лапчатых клубочков, отеком капсулы Шумлянско-Боумена, отдельные клубочки сморщены. Отмечается дистрофия клеток проксимальных канальцев, их выраженная дилатация, лимфоцитарная инфильтрация и эритроцитарные экстрavasаты обнаружены в мозговом слое.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гиперсеротонинемия сопровождается развитием кистозных изменений почек. Сопутствующее нарушение обмена кальция и оксалатов приводит к кальцификации стенки кисты почки. Развитие серотонин-обусловленного венозного застоя способствует адгезии эритроцитов, активации свертывающей системы крови с последующим тромбообразованием. Также изучены морфологические особенности коркового и мозгового слоя почек у кроликов различных возрастных групп, которые характеризуются различной активностью серотонинергической системы. У молодых кроликов серотонинергическая система активна и продолжает формироваться вплоть до зрелого возраста; однако у кроликов старческого возраста наблюдается постепенное снижение плотности серотонинергической иннервации. Возрастное повышение синтеза серотонина в почках приводит к возрастающему увеличению реабсорбции кальция, фосфатов и обмена H^+ в почечных клубочках. Это, в свою очередь, приводит к возрастанию содержания в почечной ткани оксалата кальция, который определяется при морфологическом исследовании почек кроликов старшей возрастной группы.

При микроскопическом исследовании мочи кристаллы оксалата кальция покрывают половину поля зрения у молодых кроликов и практически все поле зрения у кроликов старшей возрастной группы. Исследование кристаллов солей кальция в моче показало, что их содержание возрастает вдвое у кроликов старшей возрастной группы по сравнению с содержанием солей кальция в моче молодых животных. Морфологическое исследование свидетельствует о нарастании содержания кристаллов солей кальция с возрастом, что коррелирует с нарастанием активности серотонинергической системы.

Дальнейшее изучение серотонинергической регуляции функции почек проводилось путем хронической двусторонней депарасимпатизации, которую проводили за 2-3 недели до основной части эксперимента. Активацию постсинаптических серотониновых рецепторов проводили путем введения экзогенного серотонина в дозе $1 \cdot 10^{-4} - 10^{-5}$ г/л интраперитонеально. Контрольным крысам проводили изолированную двустороннюю ваготомию.

Почка крысы в условиях изолированной хронической двусторонней ваготомии (рис. 1 и 2) характеризуется уменьшением кровенаполнения органа, сморщиванием отдельных клубочков, вакуольной дистрофией клеток эпителия проксимальных канальцев с отеком клеток и гипохромией ядер; в отдельных полях зрения отмечается некроз эпителиальных клеток проксимальных канальцев.

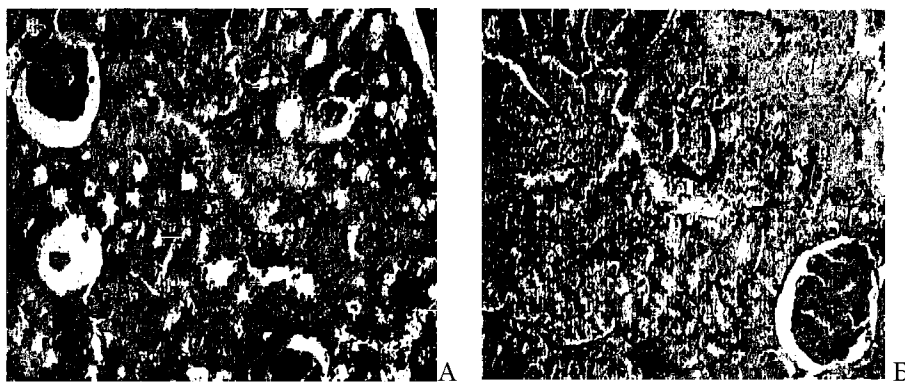


Рис. 1. Микропрепарат. Почки крысы в условиях изолированной хронической двусторонней ваготомии. (А) Канальцевый некроз и сморщенный клубочек. (Б) Некроз эпителия проксимальных канальцев, клетки набухшие, ядра гипохромные. Окраска Г+Э. Ув. $\times 300$

Fig. 1. Micropipet. Kidneys of rats in the conditions of isolated chronic bilateral vagotomy. (A) Tubular necrosis, and shrunken glomerulus. (B) Necrosis of proximal tubular epithelium, swollen cells, hypochromic nuclei. Colouring with Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 300$

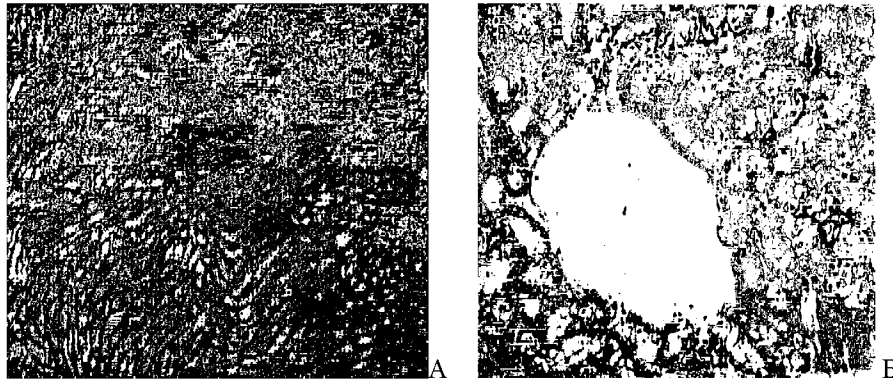


Рис. 2. Микропрепарат. Почки крысы в условиях изолированной хронической двусторонней ваготомии. (А) Мозговой слой, кровенаполнение снижено. (Б) Вакуольная дистрофия клеток эпителия проксимальных канальцев. Окраска Г+Э. Ув. $\times 120$
 Fig. 2. Micropipet. Kidneys of rats in the conditions of isolated chronic bilateral vagotomy. (A) the medulla, blood flow is reduced. (B) Vacuolar degeneration of epithelial cells of proximal tubules. Colouring with Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 120$

Венозные и лимфатические сосуды расширены. То есть, в условиях депарасимпатизации отмечается системная перестройка структуры и функции почек, прежде всего, нефрона и сосудистой системы. Через 15 дней после ваготомии дистрофический процесс в эпителии проксимальных канальцев нефронов почек проявляется зернистой и вакуольной дистрофией клеток с последующим полным разрушением тканей.

Почка крысы в условиях хронической двусторонней ваготомии и введения серотонина (рис. 3) характеризовалась усилением кровенаполнения клубочков и почки в целом, наличием эритроцитарных экстравазатов в строме коркового слоя почки; очагами кровоизлияний в дистальных и проксимальных канальцах мозгового слоя почки.

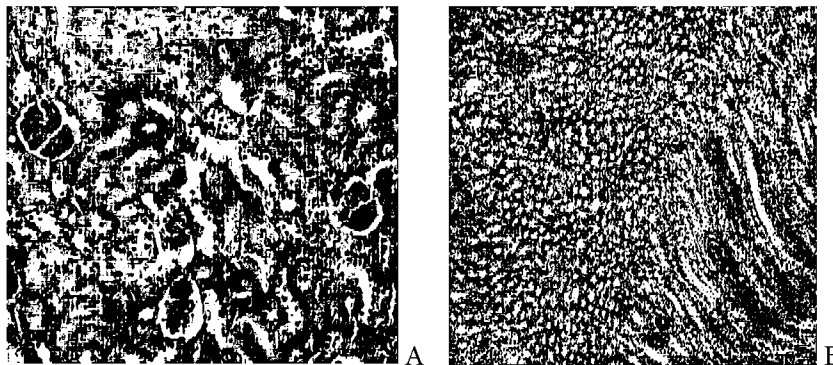


Рис. 3. Микропрепарат. Почка крысы в условиях двусторонней ваготомии с введением серотонина. (А) Усиление кровенаполнения клубочка. Кровоизлияние в строму клубочкового слоя почки. Окраска Г+Э. Ув. $\times 500$. (Б) Очаги кровоизлияний в дистальных и проксимальных канальцах мозгового слоя почки. Окраска Г+Э. Ув. $\times 120$
 Fig. 3. Micropipet. The kidney of the rat in the conditions of bilateral vagotomy with the introduction of serotonin. (A) Increased blood supply to the glomerulus. Hemorrhage into the stroma layer of a glomerular kidney. Colouring with Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 500$. (B) Foci of hemorrhage in the distal and proximal tubules of the kidney medulla. Colouring with Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 120$

Все формы прогрессирующих заболеваний клубочков берут начало с избыточной пролиферации и последующего фиброза клеток почек [Mishra et al., 2002]. Тот факт, что серотонин стабилизирует структурно-функциональные характеристики мезангиальных клеток в отсутствие парасимпатической иннервации, свидетельствует о возможной компенсаторной роли серотонина и серотонинергической иннервации для поддержания оптимального уровня функционирования почки при нарушении экстраорганной регуляции.

Заключение

Введение серотонина в условиях двусторонней ваготомии способствует восстановлению кровоснабжения органа, в том числе, клубочков и канальцев, предотвращает развитие некроза эпителия проксимальных канальцев. То есть, активация серотонинергической системы может компенсировать нарушения парасимпатической иннервации почки.

Избыточная активация серотонинергической системы приводит к развитию фиброза почки, в результате которого появляются лапчатые клубочки и происходит вторичное сморщивание почечных клубочков с компенсаторной гипертрофией соседних клубочков. Отек стромы мозгового слоя почки сопровождается дистрофией и отслойкой эпителия канальцев с их дилатацией. Увеличение проницаемости сосудистой стенки сопровождается развитием кровоизлияний. Кроме того, происходит нарушение фосфорно-кальциевого обмена и отложение соединений кальция в тканях почки и появление оксалата кальция в пузырной моче.

Список литературы References

- Данилов Д.С., 2015. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. (1):66-74.
- Danilov D.S., 2015. Antidepressants – selective inhibitors of reverse neuronal capture of serotonin: 40-letnyaya istoriya. [Antidepressants – selective inhibitors of reverse neuronal capture of serotonin: the 40-year history]. *Nevrologiya, neiropsihiatriya, psihosomatika*. (1):66-74. (in Russian)
- Лычкова А.Э., 2006. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы. Успехи физиологических наук. 37(1):50-67.
- Lichkova A.E., 2006. Mehanizmi sinergizma otdelov vegetativnoi nervnoi sistemi. [Mechanisms of synergy between divisions of the autonomic nervous system]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 37(1):50-67. (in Russian)
- Лычкова А.Э., 2005. Функциональная асимметрия иннервации гладкомышечных органов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 139 (2):128-132.
- Lichkova A.E., 2005. Funkcionalnaya asimmetriya innervacii gladkomyshechnih organov. [Functional asymmetry of innervation of smooth muscle organs]. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i medicine*. 139 (2):128-132. (in Russian)
- Наточин Ю.В., 2000. Молекулярная физиология почки и проблемы детской нефрологии (нарушения функций почек, хроническая почечная недостаточность). Нефрология диализ. 2 (4):27-31.
- Natochin Yu.V., 2000. Molekulyarnaya fiziologiya pochki i problemi detskoj nefrologii (narusheniya funkcii pochek, hronicheskaya pochechnaya nedostatochnost). [Molecular physiology of the kidney and problems of pediatric Nephrology (disorders of the kidneys, chronic renal failure)]. *Nefrologiya dializ*. 2 (4):27-31. (in Russian)
- Хоценко Ю.А., Фентисов В.В., 2013. Особенности вегетативного статуса у пациентов с мочекаменной болезнью. Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина Фармация. 11(154):46-48.
- Hoschenko Yu.A., Fentisov V.V., 2013. Osobennosti vegetativnogo statusa u pacientov s mochekamennoi boleznju. [Characteristics of the vegetative status in patients with urolithiasis]. *Nauchnie vedomosti BelGU. Seriya Medicina Farmaciya*. 11(154):46-48. (in Russian)
- Bailey M.A., Turner C., Hus-Citharel A., 2004. P2Y receptors present in the native and isolated rat glomerulus. *Nephron Physiology*. 96:79-90.
- Chan B.S., Graudins A., Whyte I.M., 1998. Serotonin syndrome resulting from drug interaction. *Med J Aust*. 169:523-5
- Dziegiel P. Suder E., Surowiak P., 2002. Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat. *J Pineal Res*. 33:95-100.
- Eddahibi S., Adnot S., 2006. The serotonin pathway in pulmonary hypertension. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*. 99:621-625.
- Friedman P.A., 1998. Codependence of renal calcium and sodium transport. *Annu Rev Physiol*. 60: 179-97.
- Hemingway H., Marmot M., 1999. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*. 318: 1460-1467.
- Mishra R. Leahy P., Simonson M.S., 2002. Gene expression profiling reveals role for EGF-family ligands in mesangial cell proliferation. *Am J Physiol Renal Physiol*. Nov. 283(5):1151-9.
- Mupanomunda M.M., Tian B., Ishioka N., Bukoski R.D., 2000. Renal interstitial Ca²⁺. *Am J Physiol Renal Physiol*. 278:644-649.