

УДК 616.42:577.151

М.А. Станіславчук, Л.О. Процюк

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ В РЕГУЛЯЦІЇ АВТОІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ, ПЕРЦЕПЦІЇ БОЛЮ ТА ЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Резюме. У статті наведені дані літератури про вклад серотонінергічної системи в розвиток автоімунного запалення. Проаналізовано дані щодо ролі поліморфізму гена серотонінових рецепторів 5-HT_{2A} е формуванні схильності до виникнення ревматоїдного артриту (РА), наведено дані літератури стосовно важливості серотонінергічної системи в регуляції больово-

го синдрому різного походження, показано значення поліморфізму генів, асоційованих із серотоніном, у регуляції психоемоційної сфери.

Ключові слова: серотонінергічна система, автоімунне запалення, ревматоїдний артрит, поліморфізм, ген серотонінових рецепторів 5-HT_{2A}.

Серотонін відіграє центральну роль у багатьох фізіологічних процесах, включно з регуляцією сну, апетиту, больової рецепції, секреції гормонів тощо [5, 8, 19, 28]. Важливою функцією серотонінової нейрональної системи також є підтримання психічного статусу [23, 39]. Крім того, серотонінергічна система модулює функціонування опіоїдної та моноамінергічної систем мозку [9, 16], бере участь у регуляції імунних реакцій [35], розвитку автоімунного запального процесу [15].

Cloëz-Tayarani I. et al. [10] показують безпосередню участь серотоніну (5-HT) у регуляції запалення через вплив на продукцію ФНП- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 і антагоніста IL-1 рецептора ліпополісахарид-стимульованими людськими мононуклеарними клітинами периферичної крові (ЛМПК). Встановлено, що 5-HT збільшує продукцію IL-1 β і пригнічує продукцію ФНП- α .

Kubera M. et al. [11] вказують на імуномодуючу роль серотоніну. Автори оцінили участь 5-HT у модуляції вироблення двох прозапальних цитокінів - IL-6 і ФНП- α , а також роль 5-HT_{1A} і 5-HT_{2A} рецепторів у цьому процесі. У ході дослідження встановлено, що внутрішньоклітинний 5-HT необхідний для оптимального синтезу IL-6 і ФНП- α , 5-HT у фізіологічних концентраціях може збільшувати продукцію IL-6 і ФНП- α , стимулюючи 5-HT_{2A} рецептори, а позаклітинна концентрація 5-HT вище базових фізіологічних рівнів може гальмувати продукування зазначених цитокінів.

В інших дослідженнях показано, що антагоністи серотоніну проявляли значний знеболювальний ефект при таких ревматологічних захворюваннях як РА, остеоартрит (ОА) та фіброміалгія. Seidel M.F. et al. [36] вивчали участь серотоніну та його антагоністів при формуванні запального процесу у хворих на ОА та РА. У результаті проведення дослідження встановлено накопичення під впливом серотоніну вмісту в супернатантах прозапального чинника - простагландину E₂. Рівні ФНП- α , IL-1 β та LTB₄ при цьому не змінювалися. Таким чином, як зазначають автори, виявилася серотонін-індукована простагландин E₂ надлишкова експресія, яка була опосередкована 5-HT_{2A} і 5-HT₃ рецепторами.

Ряд фахівців вважають, що 5-HT вивільняється з периферійних ділянок активованих ентерохромафінних клітин, мастоцитів та тромбоцитів. Зокрема, Dürk T. et al. [20] проаналізували біологічну активність і внутрішньоклітинну передачу сигналу 5-HT моноцитів людини. Проведені функціональні дослідження показали, що 5-HT модулює вивільнення IL-1 β , IL-6, IL-8/CXCL8, IL-12p40 і TNF- α . Крім того, показано, що сам 5-HT модулюється рівнями мРНК IL-6 і IL-8/CXCL8. Слід зауважити, у дослідженні встановлено, що активація G (S) - пов'язаних із підтипами 5-HTR₄ і 5-HTR₇ збільшувала секрецію внутрішньоклітинної циклічної АМФ (цАМФ) і IL-1 β , IL-6, IL-12p40 і IL-8/CXCL8, та навпаки – пригнічувала вивільнення ЛПС-індукованого ФНП- α . Таким чином, отримані результати вказують на нову роль серотоніну в запаленні – модуляції продукції цитокінів через активацію 5-HTR₃, 5-HTR₄ і 5-HTR₇ підтипів.

Як зазначають Snir O. et al. [15], існують докази ризику розвитку РА, пов'язаного з впливом РА-асоційованого гаплотипу HTR_{2A} на Т-клітини і функції моноцитів. Проведене ними генотипування двох одонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у HTR_{2A} локусі, rs6314 і rs1328674 виявило, що 11,6 % пацієнтів виявилися гетерозиготними за гаплотипом TC. При стимуляції Т-клітини від хворих TC-носіїв зареєстровано збільшення продукції прозапальних цитокінів (ФНП- α , IL-17 та IFN- γ) і моноцити отримують більш високі рівні ФНП- α , порівняно з пацієнтами, у яких відсутній TC гаплотип. Крім того, автори зазначають, що отримана таким чином продукція цитокінів може бути пригнічена за наявності селективного агоніста рецептора 5-HT₂ (DOI), цей ефект був виражений у TC носіїв.

У роботі A. Kling [27] показано, що середня щільність 5-HT_{2A} рецепторів у хворих на РА з Північної Швеції виявилася значно нижчою, порівняно з контрольною групою. Крім того, встановлено, що варіація чотирьох одиничних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) (rs6314, rs6313, rs6311 і rs1328674,) у гені HTR_{2A} пов'язана з РА. Як зазначає автор роботи, після лікування предні-

золоном щільність 5-HT_{2A} - рецепторів збільшилася. Висока ефективність глюкокортикоїдів у хворих на РА, на думку А. Kling, може бути опосередкована впливом на 5-HT_{2A} рецептори. Це може залежати, принаймні частково, від асоціації між РА і певними рецепторами HTR2A SNPs.

Больовий синдром, який є провідним клінічним проявом при РА, має кілька механізмів його походження, зокрема – запальний, механічний, судинний, нейрогенний, психосоматичний [17].

Численними роботами показана безпосередня причетність серотонінергічної системи до більшості патогенетичних ланок виникнення та рецепції болю [8, 14, 19]. Так, ряд фахівців [25, 26] зазначають, що на рівні спинного мозку висхідна ноцицептивна система диференціюється від низхідної антиноцицептивної, у функціонуванні якої важлива роль належить серотоніну. Тісний зв'язок між шляхами проведення болю ретикулярною формацією і корою головного мозку створює нейроанатомічну основу афективного компонента болю.

Nicholl B. I., Holliday K. L. et al. [7] підтвердили роль HTR2A рецепторів у генетичній схильності до болю. Так, у ході вивчення зв'язку генетичних варіацій у генах серотонінергічної системи з хронічним болем ними встановлено, що одонуклеотидні поліморфізми SNPs у HTR2A пов'язані з фенотипами болю в когорті хворих, зокрема, з Т алелем rs12584920 і rs17289394. Kidd V.L., Urban L. [26] визначили, що біль асоціюється з широким спектром «автономних» та емоційних порушень. При цьому хронічний стрес, викликаючи тривогу і депресію, знижує больовий поріг і тим самим створює негативний вплив на сприйняття болю.

B.Sidney et al. [38] встановили, що загальна поширеність психічних захворювань серед пацієнтів із наявним хронічним болем значно перевищувала такі серед тих, хто його не мав. У більшості пацієнтів серед психічних розладів переважали порушення настрою та тривожні розлади. Дослідження, на думку авторів, хоч і не в змозі продемонструвати причинно-наслідкові зв'язки між цими станами, все ж таки виявило великий відсоток психічних порушень серед хворих із хронічним болем.

Встановлено і зворотний вплив – емоційних розладів (депресії і тривоги) на сприйняття болю. Зокрема показано, що наявність емоційних розладів викликала істотні коливання больових відчуттів протягом дня і тижня у хворих на РА [3]. Smith B.W., Zautra A.J. [37] у своїй роботі встановили залежність між рівнем тривожності та інтенсивністю больового в жінок із РА.

Brasch-Andersen C. et al. [4] вивчили зв'язок між поліморфізмом у генах, які беруть участь у серотонінергічному шляху і ефектом есциталопраму (селективний інгібітор зворотного захвату серотоніну) на периферичний невропатичний біль. У результаті дослідження встановлено істотний зв'язок локусу rs6318 SNP (Cys23Ser) гена

HTR2C з відповіддю на лікування як серед чоловіків, так і жінок. Крім того, спостерігалася тенденція до зниження болю із збільшенням числа коротких алелів при поліморфізмі транспортера серотоніну 5-HTTLPR.

Слід зауважити, що в іншому дослідженні, яке було проведено Левчук Л.А., і співав. [1] при вивченні розподілу генотипів поліморфного варіанта Cys23Ser гена рецептора 2C серотоніну (HTR2C) у пацієнтів із депресивними розладами і психічно, і соматично здорових, встановили безпосередній зв'язок поліморфізму Cys23Ser із депресивними розладами.

З огляду на проблему коморбідності болю та депресії у хворих на РА, за даними багатьох авторів, наявність депресивних синдромів коливається в широких межах, і саме депресія формує у хворого стан безпорадності і залежності від больового синдрому [30, 31].

Matcham F. et al. [40], провівши аналіз 72 досліджень, що включали обстеження 13189 хворих на РА, показали, що поширеність депресивних розладів серед цих пацієнтів становила 16,8 %. Згідно з опитувальником PHQ-9, поширеність депресії становила 38,8 %, згідно з HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – 34,2 %. Депресивні розлади найбільш поширеними виявились серед людей середнього віку. Автори відзначають, що ознаки депресії широко розповсюджені серед хворих на РА і асоціюються з його несприятливим перебігом.

У роботі Unschuld P. G., Ising, M. et al. [33] вивчили мононуклеотидні поліморфізми (SNP) гена серотонінових рецепторів 2A (HTR2A) у хворих на панічні розлади і показали, що поліморфізм rs229-6972 SNP асоціюється з чисельністю Т-алелів і тяжкістю захворювання. Доведено зв'язок між HTR2A та рисами особистості, причому найбільш виражені ефекти спостерігалися для SNPs rs2770304 ОНП, rs6313 і rs6311. Крім того, автори зазначають, що поліморфізми rs3742278, rs2296972 і rs2770292 утворюють гаплотип, який може бути пов'язаний із високою схильністю до панічних розладів.

Рядовая Л.А. і співав. [2], дослідивши поліморфізми гена серотонінового рецептора типу 2A5-HTR2A і гена – переносника серотоніну 5-HTT у осіб із невротичними і психічними розладами виявили асоціацію локусу T102C гена – рецептора серотоніну типу 2A 5-HTR2A з розладами адаптації з переважанням депресивних реакцій і локусу A1438G цього ж гена з конверсійними розладами.

У той час в іншому дослідженні, проведеному Tencomnao T. et al. [29], із метою вивчення ролі поліморфізму гена 5-HTR2A у промоторі 1438A/G (rs6311) у розвитку депресивних розладів серед тайського населення, не встановлено істотних відмінностей між хворими на депресію і здоровими. Таким чином, на думку авторів роботи, цей сингл нуклеотидного поліморфізму, здається, не причетним до формування депресивних розладів.

Дослідження останніх років показали, що деякі риси темпераменту, а також когнітивні фун-

кції можуть бути пов'язані з наявністю певного алеля або генотипу [24]. Виявлена асоціація алелів гена переносника серотоніну з рисами тривожного ряду [18]. Так, зокрема в роботі Golimbet V. E. et al. [18] встановлено, що поліморфізми в локусах T102C і A1438G були пов'язані зі зміною емоційності, активності і комунікативності, які є інтегральними характеристиками темпераменту. Серед носіїв T102C генотипу A1/A2 спостерігався нижчий рівень тривожності, більш високий бал за шкалою гіпоманії і більш низький бал за шкалою соціальної інтраверсії та вважалися такими, що мають підвищену активність і комунікабельність. Носії A1438G генотипу A/G відрізнялися від гомозигот G/G низьким рівнем соціальної інтраверсії і більш високою комунікабельністю. Таким чином, зазначають автори роботи, поліморфні алелі 5HTR2A виявилися, пов'язаними з особистісними рисами в психічно здорових людей.

Встановлено асоціацію поліморфного варіанта T102C та 1438A/G із розвитком шизофренії [21, 13.]. Так, Abdolmaleky H.M., Yaqubi S. et al. [13] знайшли переконливі докази того, що в осіб, які несуть С алель T102C або G алель - 1438A/G поліморфізму, частіше виникала шизофренія та білатеральні порушення, ніж серед ТТ генотипу, а епігенетичне регулювання HTR2A виявилось пов'язаним із раннім віком початку захворювання. Таким чином, зауважують автори роботи, епігенетичні порушення регуляції HTR2A можуть сприяти розвитку шизофренії та білатеральних порушень і ранньому початку захворювання.

Szily E, Bowen J et al. [12], дослідивши зв'язок між генетичним поліморфізмом промотору гена переносника серотоніну і оціночними профілями емоцій страху, печалі, і радощів встановили, що S-алель гена переносника серотоніну пов'язаний з уразливою когнітивною поведінкою, що асоціюється з оцінкою негативних емоцій. Gunthert K.C. et al. [36] визначили, що особи, які мали принаймні хоча б одну копію короткого (S) або довгого (L)(G) алеля поліморфізму гена транспортера серотоніну (5-HTTLPR), виявляли більшу занепокоєність, тривожність у дні, що супроводжувалися стресовими станами порівняно з тими, хто мав L(A) - гомозиготи. Caspi A., Sugden K. et al. [22] показали, що функціональний поліморфізм 5HTT гена модулює реакцію людини на стресові події: ті, хто успадкував два довгі алелі (LL), мали завжди відносно низьку схильність до депресії порівняно з іншими генотипами, незважаючи на значні травматичні події. Таким чином, автори стверджують, що генетичний поліморфізм 5HTT можна розглядати як предиктор психологічної адаптації людини в умовах високих психологічних навантажень.

Численні дослідження показали асоціацію між поліморфізмом гена переносника серотоніну (5-HTT) і невротичними станами, зміною настрою та рисами, що характеризують комунікабельність і активність [6,35].

Дослідження, що проводили Kazantseva A.V., Gaysina D.A. et al. [32], з метою визначення

ефекту єдиного генотипу у трьох поліморфних маркерів гена 5-HTT (5-HTTLPR, A/G SNP в 5-HTTLPR і STin2 VNTR) і встановлення можливо-го зв'язку між 5-HTT гаплотипами і особистісними рисами виявили, що в осіб із наявністю STin 2.10 алелі дуже рідко констатували невротичні стани, тривожність і неспокій, тоді як серед носіїв S12 гаплотипу спостерігалася висока тривожність та тенденція до низької комунікабельності, яка була пов'язана з екстраверсією і пошуком нового. Для носіїв S10 гаплотипу характерною виявилася часта екстраверсія, у той час як тривожність – низькою.

Висновки

1. Серотонінергічна система є важливим чинником регуляції автоімунного запалення при РА і ряді інших захворювань, виступає фактором модуляції перцепції болю, відіграє важливу у психоемоційній сфері.

2. Стан серотонінергічної системи певною мірою перебуває під контролем поліморфізму 5HTTLPR гена переносника серотоніну. Цей контроль простежується не тільки у здорових осіб, але й в осіб із соматичними та психічними захворюваннями.

Перспективи подальших досліджень. Залишається недостатньо вивченим та потребує подальших досліджень визначення впливу порушення обміну серотоніну на клінічні прояви РА, зокрема на перебіг самого захворювання та формування психічних розладів, що необхідно для ранньої діагностики захворювання і розробки адекватних програм психологічної і соціальної підтримки цієї категорії осіб.

Література

1. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2C (HTR2C) с депрессивными расстройствами / Л.А. Левчук, И.С. Лосенков, Н.М. Вялова [и др.] // *Фундаментал. исследования.* – 2013. – № 1. – С. 299-303.
2. Полиморфизм генов серотонинового обмена при невротических психических расстройствах у русских западно-сибирского региона / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова [и др.] // *Вестн. Том. гос. ун-та.* – 2009. – Выпуск № 319. – С. 198-202.
3. Приходько В.Ю. Депрессия: что о ней нужно знать врачам общей практики? / В.Ю. Приходько, И.Р. Микроруло // *Мистецтво лікування.* – 2011. – № 1. – С. 5-10.
4. A candidate gene study of serotonergic pathway genes and pain relief during treatment with escitalopram in patients with neuropathic pain shows significant association to serotonin receptor 2C (HTR2C) / C. Brasch-Andersen, M.U. Moller, L. Christiansen [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67 (11). – P. 1131-1137.
5. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure / V.K. Yadav, F. Oury, N. Suda [et al.] // *Cell.* – 2009. – Vol. 138 (5). – P. 976-989.
6. Association of neurocognitive endophenotype and STin2 polymorphism in major depressive disorder / E. Dömötör, A. Sárosi, G. Balogh [et al.] // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2007. – Vol. 2 (9). – P. 53-62.
7. Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: Results from two population-based cohorts / B.I. Nicholl,

- K.L. Holliday, G.J. Macfarlane [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63, Issue 3. – P. 810-818.
8. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain / L. Bardin // *Behav. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 22 (5-6). – P. 390-404.
 9. Comparison of noradrenaline, dopamine and serotonin in mediating the tachycardic and thermogenic effects of methamphetamine in the ventral medial prefrontal cortex / S.F. Hassan, S. Zumu, P.G. Burke [et al.] // *Neuroscience*. – 2015. – Mar 23. pii: S0306-4522(15)00255-9
 10. Differential effect of serotonin on cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells: involvement of 5-hydroxytryptamine 2A receptors / I. Cloëz-Tayarani, A.F. Petit-Bertron, H.D. Venters [et al.] // *Int. Immunol.* – 2003. – Vol. 15 (2). – P. 233-240.
 11. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 / M. Kubera, M. Maes, G. Kenis [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2005. – Vol. 30, № 134 (3). – P. 251-258.
 12. Emotion appraisal is modulated by the genetic polymorphism of the serotonin transporter / E. Szily, J. Bowen, Z. Unoka [et al.] // *J. Neural. Transm.* – 2008. – Vol. 115 (6). – P. 819-822.
 13. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder / H.M. Abdolmaleky, S. Yaqubi, P. Papageorgis [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2011. – Vol. 129 (2-3). – P. 183-190.
 14. Feldman M. Docyclooxigenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? / M. Feldman, A.T. McMahon // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 132. – P. 134-143.
 15. Genetic variation in the serotonin receptor gene affects immune responses in rheumatoid arthritis / O. Snir, E. Hesselberg, P. Amoudruz [et al.] // *Genes Immun.* – 2013. – Vol. 14 (2). – P. 83-89.
 16. Gencer A. Involvement of Descending Serotonergic and Noradrenergic Systems and their Spinal Receptor Subtypes in the Antinociceptive Effect of Dipyrone / A. Gencer, O. Gunduz, A. Ulugol // *Drug Res (Stuttg.)*. – 2015. – Feb 3. [Epub ahead of print].
 17. Genetic variation in neuroendocrine genes associates with somatic symptoms in the general population: results from the EPIFUND study / K.L. Holliday, G.J. Macfarlane, B.I. Nicholl [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2010. – Vol. 68 (5). – P. 469-474.
 18. Golimbet V.E. Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene (*5HTR2A*) and Personality Traits / V.E. Golimbet, M.V. Alfimova, N.G. Mityushina // *Molecular Biology*. – 2004. – Vol. 38, Issue 3. – P. 337-344.
 19. Hurley R.W. Neuropathic pain: treatment guidelines and updates / R.V. Hurley, M.C. Adams, H.T. Benzon // *Curr. Opin Anaesthesiol.* – 2013 [Epub ahead of print].
 20. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HT subtypes / T. Dürk, E. Panther, T. Müller [et al.] // *Int. Immunol.* – 2005. – Vol. 17, № 5. – P. 599-606.
 21. HTR2A-1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: a meta-analysis / L. Gu, J. Long, Y. Yan [et al.] // *J. Neurosci Res.* – 2013. – Vol. 91 (5). – P. 623-633.
 22. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene / A. Caspi, K. Sugden, T.E. Moffitt [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 301. – P. 386-389.
 23. Involvement of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms (5-HTT) in Impulsive Behavior in the Japanese Population / M. Nomura, M. Kaneko, Y. Okuma [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (3). – P. 169-174.
 24. Johnson B.A. Can serotonin transporter genotype predict serotonergic function, chronicity, and severity of drinking? / B.A. Johnson, M.A. Javors // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. – 2008. – № 1 (32). – P. 209-216.
 25. Katz W.A. Pain management in rheumatologic disorders. A guide for Clinicians / W.A. Katz // *Drug smart Publ.* – 2011. – Vol. 33 (3). – P. 571-577.
 26. Kidd B.L. Pathophysiology of joint pain / B.L. Kidd, L. Urban // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 55. – P. 276-283.
 27. Kling A. 5-HT2A: a serotonin receptor with a possible role in joint diseases / A. Kling // *University dissertation from Umea: Umea Universitet*. – 2013. – P.26.
 28. Melancon M.O. Exercise and sleep in aging: emphasis on serotonin / M.O. Melancon, D. Lorrain, I.J. Dionne // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2014. – Vol. 62 (5). – P. 276-283.
 29. No relationship found between -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (rs6311) and major depression susceptibility in a northeastern Thai population. / T. Tencomnao, V. Thongrakard, W. Phuchana [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2010. – Vol. 9 (2). – P. 1171-1176.
 30. Pain associated with specific anxiety and depressive disorders in a nationally representative population sample / K. Beesdo, F. Jacobi, J. Hoyer [et al.] // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 89-104.
 31. Pappagallo M. The neurological Basis of pain / M. Pappagallo // *M. Pappagallo*. – 2009. – P. 527-544.
 32. Polymorphisms of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, A/G SNP in 5-HTTLPR, and STin2 VNTR) and their relation to personality traits in healthy individuals from Russia / A.V. Kazantseva, D.A. Gaysina, G.G. Faskhutdinova [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2008. – Vol. 18 (4). – P. 167-176.
 33. Polymorphisms in the serotonin receptor gene HTR2A are associated with quantitative traits in panic disorder / P.G. Unschuld, M. Ising, A. Erhardt [et al.] // *Am. J. of med. genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*. – 2012. – Vol. 144B, № 4. – P. 424-429.
 34. Shajib M.S. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation / M.S. Shajib, W.I. Khan // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2015. – Vol. 213 (3). – P. 561-574.
 35. Serotonin transporter polymorphism and borderline or antisocial traits among low-income young adults / K. Lyons-Ruth, B.M. Holmes, M. Sasvari-Szekely [et al.] // *Psychiatr Genet.* – 2007. – Vol. 6 (17). – P. 339-343.
 36. Serotonin mediates PGE2 overexpression through 5-HT2A and 5-HT3 receptor subtypes in serum-free tissue culture of macrophage-like synovial cells / M.F. Seidel, B.L. Fiebich, G. Ulrich-Merzenich [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2008. – Vol. 28, № 10. – P. 1017-1022.
 37. Smith B.W. The effects of anxiety and depression on weekly pain in women with arthritis / B.W. Smith, A.J. Zautra // *Pain*. – 2008. – Vol. 138 (2). – P. 354.
 38. The association between chronic widespread pain and mental disorder: A Population-Based Study [Clinical Science] / B. Sidney, S. Morris, J.Mc. Beth [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Vol. 43 (3). – P. 561-567.
 39. The modulatory influence of polymorphism of the serotonin transporter gene on characteristics of mental maladaptation in relatives of patients with endogenous psychoses / M.V. Alfimova, V.E. Golimbet, G.I. Korovaitseva [et al.] // *Neurosci Behav. Physiol.* – 2008. – № 3 (38). – P. 253-258.
 40. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham, L. Rayner, S. Steer [et al.] // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52 (12). – P. 2136-2148.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
В РЕГУЛИРОВАНИИ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ПЕРЦЕПЦИИ БОЛИ
И ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Н.А. Станиславчук, Л.А. Процюк

Резюме. В статье представлены литературные данные о вкладе серотонинергической системы в развитии аутоиммунного воспаления. Проанализированы данные, указывающие на роль полиморфизма гена серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} в формировании предрасположенности к возникновению ревматоидного артрита (РА), приведены литературные данные относительно важности серотонинергической системы в регуляции болевого синдрома различного происхождения, показано значение полиморфизма генов, ассоциированных с серотонином, в регуляции психоэмоциональной сферы.

Ключевые слова: серотонинергическая система, аутоиммунное воспаление, ревматоидный артрит, полиморфизм, ген серотониновых рецепторов 5-HT_{2A}.

**MODERN VIEW ON THE ROLE OF SEROTONERGIC SYSTEM IN THE REGULATION
OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION, PERCEPTION OF PAIN AND EMOTIONAL
SPHERE (REVIEW OF REFERENCES)**

N.A. Stanislavchuk, L.A. Protsiuk

Abstract. The article is dedicated to the review of references related to the influence of serotonergic system on the development of autoimmune inflammation. We analysed the data indicating the role of serotonin receptor gene 5-HT_{2A} polymorphism in the development of rheumatic arthritis (RA). We also showed some findings concerning the importance of serotonergic system in regulation of pain syndrome of various origin and demonstrated the significance of gene polymorphism associated with serotonin in regulation of psycho-emotional sphere.

Key words: serotonergic system, autoimmune inflammation, rheumatic arthritis, polymorphism, serotonin receptor gene 5-HT_{2A}.

Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 240-244

Надійшла до редакції 15.06.2015 року