

## СЕРТОНИНЕРГІЧНІ НЕЙРОНИ В КУЛЬТУРІ: НАПРАВЛЕНЕ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ, ЗАСТОСУВАННЯ

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

**Вступ.** Серотонінергічні (5-НТ) нейрони відіграють ключову роль в модуляції поведінкових реакцій, їх дисфункція пов'язана з важкими неврологічними та психіатричними захворюваннями, такими як депресія та шизофренія. Тим не менше, молекулярні механізми, що лежать в основі диференціювання прогеніторних клітин, специфікації 5-НТ фенотипу та деяких аспектів функціонування зрілих серотонінергічних нейронів з'ясовані далеко не повністю. Культуральна система дає унікальну можливість для детального дослідження генерації 5-НТ нейронів, їх експансії та регуляції цих процесів специфічними генами і нейротрофічними факторами. Клітинна популяція, збагачена серотонінергічними нейронами та їх детермінованими попередниками, отримана таким чином, може бути використана в клінічних та наукових експериментах, в якості модельної системи в фармакології та фізіології, а також, як джерело матеріалу для нейротрансплантації.

**Ключові слова:** серотонін, нервова система, культура клітин, Trp1, Trp2, Sert.

**Вступ.** В останнє десятиріччя дослідження серотонінергічної системи набувають актуальності у зв'язку з новими уявленнями про її значну роль у розвитку неврологічних та психіатричних хвороб та поширенням застосування препаратів, що впливають на активність зворотного захвату серотоніну (SSRI). Дослідження мутацій та поліморфізму генів, що регулюють ґенез та метаболізм серотонінергічних нейронів, відкриває шлях до розуміння індивідуальних механізмів розвитку психічних хвороб та сприяє створенню принципово нової системи скрінінгу медичних препаратів. Не дивлячись на мало чисельність фракції серотонінергічних нейронів серед загальної нейрональної популяції ЦНС (в мозку щурів їх нараховується приблизно 20 000 [1]), вони відіграють важливу роль у модуляції поведінкових реакцій: регуляції циклів сну, апетиту, пам'яті, психічного стану. Дисфункція 5-НТ системи пов'язана безпосередньо з розвитком депресії, шизофренії, мігрені [2]. Серотонін, впливаючи на гіпоталамо-гіпофізарну систему, стимулює секрецію адреналіну та норадреналіну з мозкової частини наднирників, здійснюючи регуляцію вазомоторних та терморегулюючих функцій, поведінкових реакцій, агресивних станів [3]. Надлишок його стимулює паніку, недостатність – депресію. Порушення функцій сну також пов'язано з дісметаболізмом серотоніну [3]. Дослідження вмісту серотоніну в крові показало більш широкі межі його коливання при шизофренії у порівнянні зі здоровими людьми [2, 3]. Вважається, що виникнення шизофренії може бути в певній мірі обумовлене дефіцитом серотоніну, який виникає внаслідок зниження активності декарбоксилази 5-окситриптофана клітин мозку [3]. З порушенням балансу серотоніну також зв'язують інші психічні розлади – неврози, маніакально-депресивний психоз [2, 3]. В розробках антидепресантів останнього покоління застосовуються як агоністики, так і антагоністи серотонінових рецепторів різних класів [3].

Є підстави вважати, що у хворих на мігрень присутні генетично обумовлені дефекти 5-НТ системи, що викликають різні метаболічні зміни – порушення метаболізму тромбоцитів, дефіцит ферменту, що руйнує тирамін у шлунково-кишковому тракті, а також специфічне розташування рецепторів 5-НТ1 типу, локалізованих в церебральних судинах та сенсорному ядрі трійчастого нерва [2, 3]. Суттєве значення надається серотоніну в центральній регуляції больової чутливості. Зниження його вмісту приводить до послаблення анальгетичного ефекту, зниження больових порогів та розвитку больових синдромів [1, 2, 3]. Від вмісту серотоніну в ЦНС залежить і ефективність знеболюючої дії анальгетиків, оскільки він сприяє звільненню бета-ендорфіну з клітин передньої долі гіпофізу [1, 3]. Відомо, що серотонінергічні нейрони шва іннервують церебральні судини, регулюючи інтенсивність мозкового кровообігу [3]. Одним з нейрохімічних механізмів формування епілептичної активності є зміни в обміні триптофану – перехід його окислення в ЦНС з серотонінового на кіноуреніновий шлях, в результаті чого в головному мозку зростає рівень кіноуреніна, що підвищує збудженість нейронів мозку, в той час як серотоніну властива проти судомна дія [3, 4]. Також, існують дані, стосовно участі серотонінергічної системи в регуляції імуногенезу – підвищення рівню серотоніну з допомогою фармакологічних засобів гальмує імунологічну реакцію. Тому його рівень впливає на патогенез ауто імунних захворювань нервової системи, зокрема розсіяного склерозу [2, 3]. Доказом багатфункціональності серотоніну в якості нейрорегулятора різнопланових функцій організму є велика кількість його рецепторів, на сьогоднішній день їх відомо 15 видів, а також існують чисельні підвиди кожного з них [1, 2, 3]. Наведені дані дають підстави вважати, що порушення серотонінергічної системи лежить в основі патогенезу численних захворювань різних систем організму. Тому детальне дослідження механізмів функціонування серотонінергічних нейронів є актуальним завданням сучасної нейробіології.

Функціонально-морфологічною особливістю нервової тканини в умовах *in vivo* є тісна взаємодія між клітинами різного гістогенезу: нервовими, гліальними, сполучнотканинними. Складна інтегрованість між ними створює певні труднощі для дослідження її біологічних властивостей, оскільки реакція нервових клітин на різні втручання опосередкована впливом інших. Метод культивування нейроклітин, зокрема серотонінергічних, створює унікальну можливість для оцінки їх потенціалу у ізольованому вигляді. Перші дослідження такого плану були проведені ще у 80-х роках ХХ сторіччя. Було встановлено, що в культурах ЦНС, які містили серотонінергічні нейрони здійснюється синтез, накопичення та  $Ca^{2+}$ -залежне звільнення серотоніну під впливом деполяризації [4]. Поштовх до подальших досліджень серотоніногенезу був здійснений відкриттям генів-регуляторів, та трофічних факторів, що стимулюють диференціювання цих нейронів. Сучасні методи культивування дозволяють досліджувати формування 5-НТ популяції від стовбурових клітин та детермінованих попередників до зрілих нейронів, що здійснюють синтез та транспорт серотоніну, з'ясовуючи при цьому роль генів-регуляторів на кожному етапі, а також вплив факторів диференціювання. Також, метод культивування надає можливість вивчити вплив мутацій цих генів на біохімічні та фізіологічні властивості клітин, що дозволяє виявити першопричини виникнення відповідних захворювань і є важливим для

запобігання їх наслідкам та корекції патологічних станів. Метод культивування відкриває безмежні можливості дослідження безпосереднього впливу фармакологічних препаратів на синтез, звільнення та зворотне захоплення серотоніну [5]. Крім цього, в умовах культивування переживаючих зрізів ядер шва можуть бути змодельовані різні патологічні процеси, пов'язані з порушенням серотонінергічної системи, зокрема при Паркінсонізмі [6].

Активне вдосконалення клінічних методів висуває нові завдання для дослідників – отримання в умовах *in vitro* матеріала для клітинної терапії. Так, в 2013 р. Slawinska U. з колегами показали ефективність трансплантації фетальних 5-HT нейронів стовбуру мозку після повної трансекції спинного мозку лабораторних тварин для відновлення рухових реакцій [7]. Навпаки, наявність серотонінергічних нейронів в трансплантаційному матеріалі при Паркінсонізмі викликає післяопераційну дискінезію, тому є небажаною [8]. Отже, детальне дослідження умов культивування, та факторів, що здатні активувати або гальмувати серотоніногенез залежно від клінічних потреб є перспективним напрямком вдосконалення методів клітинної терапії. Таким чином, дослідження і вдосконалення умов культивування серотонінергічних нейронів значно поглиблює можливості дослідників в плані вивчення механізмів патогенезу відповідних захворювань та засобів їх корекції. Як свідчать дані літератури, активна дослідницька робота по отриманню культуральної популяції серотонінергічних нейронів відбувається в наступних напрямках: використання первинних культур у вигляді суспензій або переживаючі зрізи тканини заднього та середнього мозку лабораторних тварин та людини, отримання клітинних ліній зони ядер шва та диференціювання нейрональних стовбурових клітин людини. В умовах *in vitro* серотонінергічні нейрони людини були отримані від нестин-позитивних попередників ембріональної клітинної лінії HUES7 hES. Їх чисельність становила більше 40 % від всієї нейрональної фракції MAP2+, яка, в свою чергу складала 20 % від загальної кількості клітин в популяції. В серотонінергічних нейронах, що формувалися в культурі була показана наявність експресії специфічних факторів Mash1 та Pet1, а також активність триптофангидроксилази, синтез самого серотоніну і підтверджена здатність нейронів до його викиду при деполяризації [9]. Фракція серотонінергічних нейронів була отримана в культурі ембріональних стовбурових клітин в умовах стандартного культивування. Вона складала 50% від всіх клітин, що мали нейрональні маркери [10]. Ембріональні нервові клітини заднього мозку людини (5-7) тижнів гестації після експансії в культурі в стандартних культуральних умовах сформували три нейрональних популяції різної нейромедіаторної специфічності: ГАМК-ергічні, глутаматергічні та серотонінергічні [11]. Серотонінергічні нейрони в культурі стовбурових клітин макаки резус були отримані при стандартній схемі культивування, що включала етап розмноження клітин-попередників та загальнонейрональну стимуляцію. Показано 3-кратне збільшення вмісту серотоніну у порівнянні із початковими фазами культивування, а також експресія Trh1, Trh2, Sert, 5Hh1A (серотоніновий ауторецептор). Отже, наведені дані свідчать про те, що формування серотонінергічних нейронів є генетично стійким механізмом, що реалізується в умовах *in vitro* без додаткової стимуляції [10, 11, 12]. Для більш ефективного впливу на спеціалізацію нейрональних попередників по серотонінергічному типу використовують BDNF, SHH, FGF4, FGF8, серотонін та його агоністи [13, 14, 15, 16, 17].

Згідно з даними літератури BDNF не лише сприяє виживанню та диференціюванню серотонінергічних нейронів [18]. Як показали клінічні дослідження прийом антидепресантів пригнічує зворотне захоплення нейромедіатору із синаптичної щілини і, тим самим, зберігає високий рівень позаклітинного серотоніну, підсилюючи експресію BDNF. Між цими двома системами існує синергізм – взаємопідсилення дії [18]. В первинній культурі фетальних нервових клітин, отриманих з ростральних ядер шва щурів стадії E14, короткостроковий (18 год.) вплив BDNF або ді-бутіріл цАМФ призводить до збільшення чисельності серотонінергічних нейронів на 80% та 40% відповідно та викликає стимуляцію мережі відростків. Їх загальна довжина збільшується у 4 рази (BDNF) та 2,5 рази (ді-бутіріл цАМФ), а розгалуженість у 11 разів та 5 разів відповідно [16, 17]. При цьому значно зростає рівень мРНК Sert та рецепторів до серотоніну 5-HT 1A та 5-HT 1B та BDNF - trkB [16, 17]. Фетальна нейрональна клітинна лінія щура RN46A походить з ядер шва стадії E13. Вживання та формування серотонінергічного фенотипу в ній регулюється BDNF. Цей фактор сприяє підвищенню рівня Trh та рецепторів TrkB та p75NTR [18, 19]. З клітинної лінії RN46A був отриманий клон RN46A-B14 шляхом трансфекції гену BDNF, що характеризується втричі кращою життєздатністю. Крім того, встановлено, що аутокринна секреція BDNF сприяє ефективній трансплантації цих клітин в гіпокамп та кору реципієнта [18]. В клітинних лініях RN46A-V1 та RN46A-B14 експресуються естрогенні рецептори ER $\alpha$  та ER $\beta$ . Їх стимуляція 0,1 нМ та 1,0 нМ естрогеном в умовах культивування на середовищі без сироватки активує експресію гену Sert та збільшує вміст серотоніну в клітинах [19]. Фактором індукції серотоніногенезу може виступати також сам нейромедіатор та його аналоги [14, 20]. Присутність в культуральному середовищі серотоніну разом із BDNF та FGFa стимулює диференціювання серотонінергічної клітинної лінії із стовбурових та прогеніторних клітин нервової системи [13]. З літературних джерел відомо, що 5-гідрокситриптофан на ранніх етапах розвитку серотонінергічних нейронів може функціонувати як регуляційний сигнал, його аутокринна секреція стимулює серотонінергічне диференціювання [15]. Агоніст серотоніну 8-гідрокси-2-[ді-(н-пропіл)аміно]тетралін, так само, як і сам серотонін, зв'язуючись із рецепторами ініціює та підсилює власний синтез. При додаванні в культуру фетального гіпоталамусу клітин мишей або гіпоталамічну клітинну лінію F7 він значно збільшує чисельність клітин із високим рівнем тирозиндекарбоксилазної активності. При додаванні антагоністів ця функція блокується [15].

Останнім часом проводяться активні дослідження ролі регуляторного білкового фактора SHH в генезі серотонінергічних нейронів. Екзогенний SHH стимулює генез 5-HT нейронів лише з детермінованих попередників, що локалізовані в ростальному задньому мозку, а не спрямовує диференціювання стовбурових клітин в цьому напрямку, що доведено відсутністю його ефекту в культурі вентрального мезенцефалона. Блокада власного SHH гальмує серотоніногенез [2]. Присутність SHH в культуральному середовищі збільшує формування серотонінергічних нейронів у 1,5 рази [14]. Noggin – білок-антагоніст BMP – індукує ембріональні стовбурові клітини до диференціювання по серотонінергічному типу. Під його впливом починається експресія специфічних генів – Nkx2.2, Pet-1, Shh, Tph-2, Sert, а також

з'являється здатність до вибросу серотоніну при деполяризації [20].

Генетичне маркування ступеню спеціалізації нервових клітин по серотонінергічному типу відкрило нові можливості для дослідження, адже відомо, що детермінація нейромедіаторної специфічності відбувається задовго до синтезу самого нейромедіатора. Маркерами серотонінергічних нейронів є Trh2, Sert та транскрипційний фактор Pet1. Останній разом із генами Lmx1b, Nkx2.2, Mash1, Gata 2, Gata 3 та Phox2b утворюють транскрипційну мережу (transcription network), що стимулює спеціалізацію клітин-попередників по серотонінергічному типу [21].

Отже, генетичний каскад, послідовна активація елементів якого призводить до формування нейронів, здатних продукувати серотонін виглядає таким чином:

- 5-НТ прогенітори, які характеризуються наявністю експресії генів Nkx2.2, Nkx6.1, Foxa2 та Asc1/Mash
- 5-НТ попередники, які визначаються експресією Pet1, Lmx1b, Gata2, Gata3, Insm1
- Зрілі 5-НТ нейрони, в яких наявна експресія Trh2 [21].

Заключним етапом формування серотонінергічної специфічності нервових клітин синтез транспортного білку, що контролюється геном Sert. Він здійснює зворотне захоплення серотоніну із синаптичної щілини [21]. Отже, дослідження експресії генів-регуляторів серотоніногенезу надає тонкі інструменти для регуляції ступеню диференціювання клітинної популяції в залежності від мети дослідника. Так, для трансплантації необхідний клітинний матеріал, в якому лише починається експресія прогеніторних генів серотонінергічного блоку, оскільки вони визначаються високим рівнем життєздатності та зберігають міграційні властивості. В той же час, для фармакологічних досліджень по зворотному захопленню серотоніну можуть бути проведені на довгостроковій культурі з наявною експресією гену Sert, що свідчить про встановлені міжклітинні контакти та сформовані синапси.

Без перебільшення, унікальні можливості надає особливий спосіб культивування – у вигляді переживаючих зрізів структур, які містять серотонінергічні нейрони. При цьому зберігається значна чисельність синаптичних контактів, аксональних та дендритних зв'язків, що дає можливість змоделювати, наприклад, пошкодження нігро-стріатного шляху без застосування хімічних речовин. Така унікальна модель хвороби Паркінсона в культурі дає великі можливості для дослідження її тонких аспектів, що не можливо на рівні цілого організму [6]. На переживаючих зрізах ядер шва завдяки збереженню міжклітинних контактів здійснюється тестування нових фармакологічних препаратів, що впливають на зворотне захоплення серотоніну із синаптичної щілини [5]. Підсумовуючи вищесказане, можна стверджувати, що в умовах *in vitro* сучасні методи культивування дозволяють отримати клітинну популяцію із збільшеним вмістом серотонінергічних нейронів потрібного для певних дослідницьких та клінічних завдань ступеню диференціювання. Доказами функціональної зрілості таких клітин є: активність тирозингідроксилази; наявність серотоніну в цитоплазмі, аксонах та дендритах; здатність утворювати міжклітинні контакти та формувати синапси за участю серотоніну; здатність до викиду серотоніну при стимуляції деполяризації; здатність до зворотного захоплення його із синаптичної щілини; експресія генів прогеніторної серотонінергічної групи, а також Trh1, Trh2 та Sert.

Функціональна аналогічність серотонінергічних нейронів *in vivo* та *in vitro* дозволяє використати отриману в культурі популяцію серотонінергічних нейронів для генетичних, фармакологічних та електрофізіологічних досліджень, а також для моделювання патологій ЦНС та нарощування клітинного матеріалу для нейротрансплантації [ 5, 6, 18, 19, 21]. Таким чином, дослідження серотонінергічних нейронів в культурі, завдяки можливості повного контролю та заданому модулюванню умов їх життєдіяльності, а також моніторингу генетичних та біохімічних параметрів, дозволяють отримати експериментальні дані не можливі для дослідів в умовах цілісного організму. Саме тому, цей метод є незамінним для подальшого розвитку наукової та клінічної практики.

### Література

1. James A. Noggin on heaven's door: a factor that promotes the selective production of serotonergic neurons from murine embryonic stem cells and induces pluripotent stem cells / A. James, A. Wascek // *Journal of neurochemistry*. — 2012. — Vol.122, № 1. — P. 1-3.
2. Osterberg N. Characterization of primary neurospheres generated from mouse ventral rostral hindbrain/ N. Osterberg, E. Roussa // *Cell and Tissue Research*. — 2009. — Vol. 336(1). — P. 11-20.
3. Daws L. C. Ontogeny and regulation of serotonin transporter: providing insights into human disorders / L. C. Daws, G. G. Gould // *Pharmacol. Ther.* — 2010. — V. 131. — P. 61-79.
4. *In vivo* and *in vitro* development of serotonergic neurons / J.M. Lauder, J.A. Wallace, H. Krebs [et al] // *Brain. Res. Bull.* — 1982. — Vol. 9. — P. 605–625.
5. Utility of organotypic raphe slice cultures to investigate the effects of sustained exposure to selective 5-HT reuptake inhibitors on 5-HT release / K. Nagayasu, Y. Yatani, Y. Kitagawa [et al] // *British Journal of Pharmacology*. — 2010. — Vol. 161. — P. 1527–1541.
6. Modeling nigrostriatal degeneration in organotypic cultures, a new *ex vivo* model of Parkinson's disease / N. Daviaud, E. Garbayo, N. Lautram [et al] // *Neuroscience*. — 2014. — Vol. 256. — P. 10–22.
7. Grafting of fetal brainstem 5-HT neurons into the sublesional spinal cord of paraplegic rats restores coordinated hindlimb locomotion / U. Slawinska, K. Miazga, A. M. Cabaj [et al] // *Exp. Neurol.* — 2013. — Vol. 247. — P. 572–81.
8. Impact of dopamine versus serotonin cell transplantation for the development of graft-induced dyskinesia in a rat Parkinson model / J.Garcia, T. Carlsson, M. Dobrossy [et al] // *Brain Res.* — 2012. — Vol. 1470. — P. 119–29.
9. Optimized derivation and functional characterization of 5-HT neurons from human embryonic stem cells/ M. Kumar, S. K. Kaushalya, P. Gressens [et al] // *Stem Cells Dev.* — 2009. — Vol. 18(4). — P. 615–27.
10. Maintenance and neuronal differentiation of chicken induced pluripotent stem-like cells / R. Dai, R. Rosello, C.C. Chen [et al] // *Stem Cell Int.* — 2014. — 2014.182737.
11. Stem cells expanded from human embryonic hindbrain stably retain regional specification and high neurogenic potency/ J. Tailor, R. Kittappa, K. Leto [et al] // *J. Neurosci.* — 2013. — Vol. 33(30). — P. 12407–22.
12. Functional characterization of rhesus embryonic stem cell-derived serotonin neurons / Y. Tokuyama, S.L. Ingram, J. S. Woodward, C.L. Bethea // *Exp. Biol. Med.* — 2010. — V. 235(5). — P. 649–57.

13. Daubert E.A. Serotonin: a regulator of neuronal morphology and circuitry / E.A. Daubert, B.G. Condrón // Trends Neurosci. — 2010. — Vol. 33. — P. 424–434.
14. Nefzger C.M. Direct expression of Gata 2, Mash 1 and Foxa2 synergize to induce the serotonergic neuron phenotype during in vitro differentiation of embryonic stem cells / C.M. Nefzger, J. M. Haynes, C. W. Pouton // Stem Cell Rev. — 2011. — Vol. 29(6). — P. 928-39.
15. Homberg J.R. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs / J.R. Homberg, D. Schubert, P. Gaspar // Trends Pharmacol. Sci. — 2010. — 31 60-65. 10.1016/j.tips.2009.11.003
16. Long-term exposure of RN46A cells expression serotonin transporter (SERT) to a cAMP analog up-regulated SERT activity and is accompanied by neural differentiation of the cells / H. Yammamoto, S. Tanaka, A. Tanaka [et al] // J. Pharmacol Sci. — 2013. — Vol. 121(1). — P. 25-38.
17. Association of functional polymorphism from BDNF and serotonin-related genes with depressive symptoms after a medical stressor in older adults / K. S. Rawson, D. Dixon, P. Nowotny [et al] // PLoS One. — 2015. — Vol. 10(3): e0120685 doi 10.1371.
18. Eaton M. J. Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS / M. J. Eaton, S. R. Whitemore // Exp. Neurol. — 1996. — Vol. 140(2). — P. 105-14.
19. Activation of transgenic estrogen receptor-beta by phytoestrogens in a stably transduced rat serotonergic cell line / D. A. Arned, G. Kretzschemar, N. Muller // J. Steroid Biochem Mol Biol. — 2010. — Vol. 120(4-5). — P. 208-217.
20. A simplified method to generate serotonergic neurons from mouse embryonic stem and induced pluripotent stem cells / T. Shimada, Y. Takai, K. Shinohara [et al] // J. Neurochem. — 2012. — Vol. 122(1). — P. 81–93.
21. Smidt M.P. Subset specification of central serotonergic neurons / M. P. Smidt, J. A. van Hooft // Front Cell Neurosci — 2013. — Vol.7. — P. 200.

**Н.П. Олексенко**

**Серотонинергические нейроны в культуре:  
направленная дифференцировка, функциональная  
активность, применение**

**ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»**

**Вступление.** Серотонинергические (5-НТ) нейроны играют ключевую роль в модуляции поведенческих реакций, их дисфункция связана с такими тяжелыми неврологическими и психиатрическими заболеваниями, как депрессия и шизофрения. Тем не менее, молекулярные механизмы, лежащие в основе дифференцировки прогениторных клеток, спецификации 5-НТ фенотипа и некоторых аспектов функционирования зрелых серотонинергических нейронов, изучены далеко не полностью. Культуральная система дает уникальную возможность для детального исследования генерации 5-НТ нейронов, их экспансии, а также регуляции этих процессов специфическими генами и нейротрофическими факторами. Клеточная популяция, обогащенная серотонинергическими нейронами и их детерминированными предшественниками, полученная таким образом может быть использована в клинических и научных экспериментах в качестве модельной системы в фармакологии и физиологии, а также как источник клеточного материала для нейротрансплантации.

**Ключевые слова:** серотонин, нервная система, культура клеток Tph 1, Tph 2, Sert.

*N. P. Oleksenko*

## **Serotonergic neurons in culture: directed differentiation, functional activity, application**

**SI “Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov NAMS of Ukraine, Kiev**

**Introduction.** Serotonergic (5-HT) neurons play a key role in the modulation of behavior reactions and their dysfunction is associated with severe neurological and psychiatric disorders such as depression and schizophrenia. However, the molecular mechanisms, which are the basis of the differentiation of progenitor cells, specification of 5-HT phenotype and some aspects of mature serotonergic neurons, are not fully studied. The cell-culture system gives the unique opportunity to study in details the generation of 5-HT neurons, their expansion and regulation of these processes by specific genes and neurotrophic factors. Cell population, enriched by serotonergic neurons and their determined precursors, expanded by this way, can be used in clinical and scientific experiments as the model system in pharmacology and physiology and as the source of the cell material for nerve grafting.

**Key words:** serotonin, cell culture, nerve system, Tph 1, Tph 2, Sert.

**Відомості про автора:**

**Олексенко Наталія Павлівна** - ст. н.с. відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32, тел.: (044) (044) 483-35-92.

УДК 616.31;617.52-089

©Н.О.САВИЧУК, Н.О.СОРОЧЕНКО, 2015

*Н.О.Савичук, Н.О.Сороченко*

## **ПРОЯВИ СПАДКОВОГО БУЛЬОЗНОГО ЕПІДЕРМОЛІЗУ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ДІТЕЙ**

**Інститут стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика**

**Вступ.** Спадковий бульозний епідермоліз (СБЕ) маніфестує зниженою резистентністю шкірного покриву та слизових оболонок до незначних механічних впливів з розвитком травмоіндукованих або спонтанних міхурів. Близько 400 000 – 500 000 чоловік в світі хворі на СБЕ. З розвитком СБЕ асоційовані 1500 мутацій в 17 генах. СБЕ підрозділяють на 4 основні групи та 32 підтипи. Необхідність точної діагностики захворювання пов'язана з перспективними методами терапії. СБЕ характеризується багаточисленними маніфестаціями в порожнині рота з передбачуваними структурами залучення, які асоційовані зі специфічними підтипами захворювання та потребують спеціального підходу. Істотні відмінності в проявах кожної форми СБЕ вказують на важливість їх розгляду для диференціальної діагностики, планування стоматологічної профілактики та лікування в складі багатопрофільної допомоги.

**Ключові слова:** спадковий бульозний епідермоліз, міхури, слизова оболонка порожнини рота, гіпоплазія емалі, анкілоглосія, мікростомія.