

*Д.Ф. Билалова, Р.Р. Нигматуллина,  
Л.Р. Хуснутдинова*

## **СЕРОТОНИН И 5-ГИУК В КРОВИ КАК МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Казань, Российская Федерация

**Резюме.** В исследовании была изучена связь между уровнем серотонина (5-НТ) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в периферической крови неполовозрелых крыс и развитием легочной артериальной гипертензии. **Цель исследования:** определить концентрацию серотонина и 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах у неполовозрелых крыс, используя монокроталин-индуцированную модель легочной артериальной гипертензии. **Материалы и методы.** Для формирования модели легочной артериальной гипертензии крысам линии Wistar в возрасте 4 недель однократно подкожно вводили монокроталин в дозе 60 мг/кг. Определение концентрации 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Оценка развития легочной артериальной гипертензии осуществляли еженедельно в течение эксперимента. **Результаты исследования.** Через сутки после введения монокроталина концентрация серотонина в плазме крови у крысят экспериментальной группы составила  $317,1 \pm 80,6$  пмоль/мл, что более чем в два раза превышало значения показателей контрольной группы. Повышенные концентрации серотонина и 5-ГИУК в плазме сохранялись на протяжении всего эксперимента, превышая контрольные значения на 279%, 386%, 354%, 318% и 156%, 205%, 155% и 201% на 1, 2, 3 и 4 неделях соответственно. В тромбоцитах отмечалось повышение концентрации 5-ГИУК в 2 раза сразу после введения монокроталина и продолжалось в течение первых двух недель. На 3 и 4 неделях выявлено значимое (в 1,6-2,2 раза) снижение концентрации серотонина и 5-ГИУК в сравнении с контрольной группой. **Заключение.** Установлена взаимосвязь между высоким уровнем серотонина и 5-ГИУК в плазме крови, а также прогрессированием легочной артериальной гипертензии. Превышение физиологической концентрации 5-НТ инициирует его усиленный метаболизм, приводя к увеличению содержания 5-ГИУК в плазме крови. Эти данные подтверждают корреляцию между высоким уровнем 5-НТ и его метаболита, а также формированием легочной артериальной гипертензии. Возникает так называемая «серотониновая петля», где начальное повышение уровня 5-НТ способствует формированию и прогрессированию легочной артериальной гипертензии. Учитывая полученные данные, можно оценивать концентрацию 5-НТ и 5-ГИУК в периферической крови как диагностический биомаркер легочной артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** серотонин, легочная гипертензия, монокроталин, крысы неполовозрелого возраста, 5-гидроксииндолуксусная кислота, плазма, тромбоциты

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Билалова Диана Фаридовна

Diana\_bilalova@hotmail.com

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Билалова Д.Ф., Нигматуллина Р.Р., Хуснутдинова Л.Р. Серотонин и 5-ГИУК в крови как маркеры нарушения функции эндотелия при моделировании сердечно-легочных заболеваний. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 4, с. 399–408, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-399-408

## Введение

Серотонин, также известный как 5-гидрокситриптамин (5-НТ) – важный нейромедиатор и гормон, который играет ключевую роль в регуляции различных физиологических процессов.

Было показано, что серотонин хранится в плотных гранулах тромбоцитов (platelets, PLT) [1, 2], при разрушении которых высвобождается, выполняя важную функцию в процессе гемостаза [3]. В частности, серотонин обладает свойством стимулировать тромбоциты, вызывая их агрегацию и высвобождение гранул. Активированные PLT, в свою очередь, способствуют увеличению образования тромбина и ускоряют процесс образования тромбов в крови. Это обеспечивает стабильные условия для тромбообразования [4].

Механизм развития лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) связан с усиленной выработкой серотонина или его активностью в лёгочных артериях. Одним из подтверждений этой гипотезы является то, что у некоторых пациентов с первичной ЛАГ, которая возникает из-за дефектов хранения тромбоцитов, наблюдается повышенное содержание серотонина в крови [5]. На данный момент в клинической практике не учитываются особенности серотонинергической регуляции, хотя её роль в развитии ЛАГ уже доказана [6-11].

В экспериментальных условиях тяжёлая легочная артериальная гипертензия формируется вследствие введения монокроталина (МСТ) [12, 13]. Монокроталиновая модель применима для изучения механизмов повреждения и ремоделирования легочных сосудов ввиду формирования эндотелиальной дисфункции после введения МСТ [14]. Использование этой модели на неполовозрелых животных предоставляет возможность исследования как механизмов формирования ЛАГ у детей, так и эффективности и безопасности разрабатываемых лекарственных средств. В классической монокроталиновой модели легочной гипертензии имеется дозозависимый эффект на развитие ЛАГ [9, 13, 15, 16]. Вместе с тем, согласно данным литературы, на сегодняшний день отсутствуют протоколы использования монокроталиновой модели на неполовозрелых крысах.

**Цель исследования:** определить концентрацию серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме и тромбоцитах неполовозрелых крыс в монокроталин-индуцированной модели легочной артериальной гипертензии.

## Материалы и методы

### Экспериментальные животные

Опыты *in vivo* проводили на лабораторных крысах самцах линии Wistar. Возраст к началу эксперимента составлял 4 недели, вес на момент начала эксперимента варьировал в диапазоне 55-65 граммов. Детальное описание методики приведено в раннее опубликованной статье [17].

Все исследования на животных проводились в соответствии с этическими нормами, установленными законодательством Российской Федерации [18], принципами Базельской декларации [19] и рекомендациями локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протоколы №3 от 22.03.2017 и 22.03.2022), а также соответствовали Директиве Совета Европейского сообщества от 22.09.2010 (2010/63/EU) [20].

### Индукция легочной гипертензии у неполовозрелых крыс в монокроталиновой модели

Для формирования модели легочной артериальной гипертензии крысам линии Wistar в возрасте 4 недель однократно подкожно вводили монокроталин в дозе 60 мг/кг. Доказательством формирования ЛАГ служили результаты инвазивного еженедельного исследования давления в легочной артерии на протяжении 1 месяца наблюдения [12].

### Определение концентраций серотонина и 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах

Определение концентраций серотонина и 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах проводилось с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по стандартной методике [21].

### Статистический анализ

Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica v.10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения данных проверялась с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Выполнялся дисперсионный анализ (ANOVA). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены средними значениями (M) и стандартным отклонением (SD), а также 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия между средними

значениями оценивались с использованием t-критерия Стьюдента. Для статистического сравнения данных экспериментальных групп в определённые моменты времени применялся непараметрический тест Уилкоксона для несвязанных выборок (критерий Манна-Уитни). Для сравнения экспериментальных групп на протяжении временных отрезков использовался непараметрический тест Уилкоксона для связанных выборок. Значимость различий учитывалась при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Ранее *in vivo* на модели крыс мы изучали, каким образом 5-HT<sub>2A</sub> рецепторы, серотонин и 5-ГИУК влияют на развитие ЛАГ у неполовозрелых крыс [17]. В этом исследовании мы проанализировали, как изменяется концентрация серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови и в PLT после введения монокроталина крысам линии Wistar в дозе 60 мг/кг. Лабораторные показатели определяли через сутки после манипуляции и затем один раз в неделю в течение 1 месяца.

Установлено, что спустя 24 часа после введения монокроталина концентрация 5-НТ в плазме крови у крыс из экспериментальной группы (МСТ) составила  $317,1 \pm 80,6$  пмоль/мл, что более чем в два раза превышало значения показателя в контрольной группе ( $157,9 \pm 79,1$  пмоль/мл) (Рис. 1).

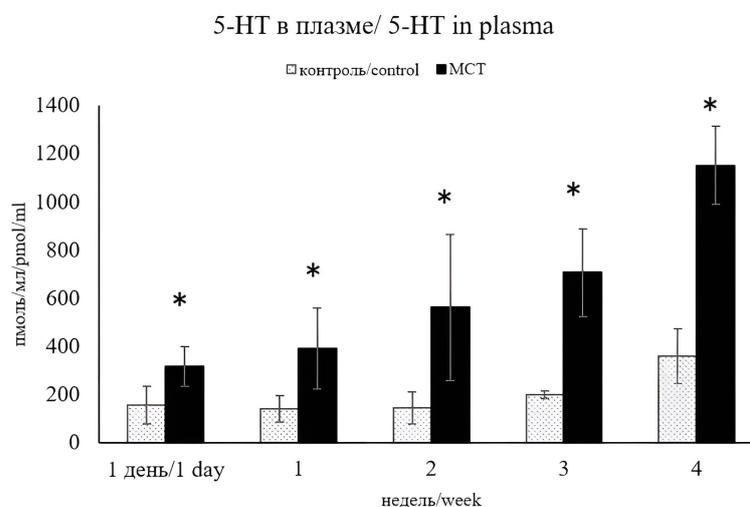


Рисунок 1. Концентрация серотонина в плазме крови у неполовозрелых крыс в монокроталин-индуцированной модели легочной артериальной гипертензии

Примечание: \* – статистически значимые отличия от контрольной группы ( $p \leq 0,05$ )

Figure 1. Plasma serotonin concentration in immature rats in a monocrotalin-induced model of pulmonary arterial hypertension

Note: MCT – monocrotalin-induced model of pulmonary arterial hypertension; \* – statistically significant differences from the control group ( $p \leq 0,05$ )

Повышенные концентрации серотонина в плазме сохранялись на протяжении всего времени наблюдения, превышая значения в контрольной группе на 1, 2, 3 и 4 неделях в 2,8 раза, в 3,9 раза, в 3,5 раза и 3,2 раза соответственно ( $p \leq 0,05$ ).

В отличие от плазмы крови, в тромбоцитах статистически значимые изменения концентрации 5-НТ не были зафиксированы в течение первых двух недель после введения МСТ (Рис. 2). Однако на 3 и 4 неделе наблюдалось значительное снижение концентрации 5-НТ в экспериментальной группе по сравнению с контрольной ( $16976,55 \pm 1622,1$  пмоль/мл и  $15911,01 \pm 1996,871$  пмоль/мл против  $25696,97 \pm 2505,032$  пмоль/мл и  $24657,45 \pm 2177,7$  пмоль/мл, соответственно,  $p = 0,008$ ).

По результатам исследования установлено, что через сутки после введения монокроталина в плазме крови обнаруживалось увеличение концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) ( $165,1 \pm 25,6$  пмоль/мл) в сравнении с контрольной группой, где этот показатель составил  $91,5 \pm 30,3$  пмоль/мл ( $p = 0,016$ ) (Рис. 3). Это повышенное значение сохранялось в течение четырёх недель, превышая уровень в контрольной группе в 1,6 раза (1 неделя), в 2 раза (2 неделя), в 1,6 раза (3 неделя), в 2 раза (4 неделя).

Также было зафиксировано увеличение концентрации 5-ГИУК в PLT сразу после введения МСТ

(Рис. 4), которое продолжалось на протяжении 1 и 2 недели: значения соответственно составляли  $48,15 \pm 9,44$  пмоль/мл,  $45,18 \pm 9,07$  пмоль/мл и  $43,76 \pm 4,02$  пмоль/мл, в то время как в контрольной группе в эти же сроки они были  $23,26 \pm 2,42$  пмоль/мл,  $22,69 \pm 5,42$  пмоль/мл и  $24,86 \pm 2,27$  пмоль/мл. Вместе с тем, на 3 и 4 неделях наблюдалось резкое снижение уровня 5-ГИУК, который стал в 1,6-2,2 раза ниже уровня, наблюдаемого в контрольной группе ( $14,66 \pm 2,26$  пмоль/мл и  $12,16 \pm 1,59$  пмоль/мл против  $23,94 \pm 2,38$  пмоль/мл и  $27,5 \pm 34,05$  пмоль/мл, соответственно).

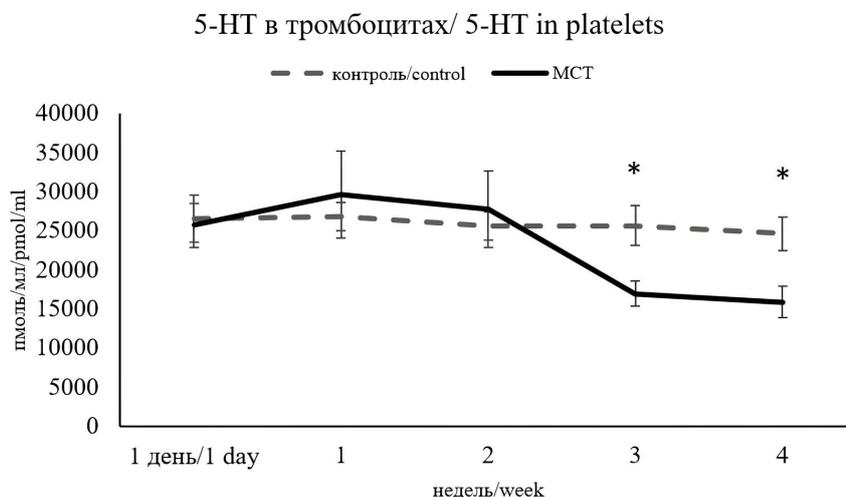


Рисунок 2. Концентрация серотонина в тромбоцитах у неполовозрелых крыс в монокроталин-индуцированной модели легочной артериальной гипертензии

Примечание: \* – статистически значимые отличия от контрольной группы ( $p \leq 0,05$ )

Figure 2. The concentration of serotonin in platelets in immature rats in a monocrotalin-induced model of pulmonary arterial hypertension

Note: MCT - monocrotalin-induced model of pulmonary arterial hypertension; \* – statistically significant differences from the control group ( $p \leq 0,05$ )

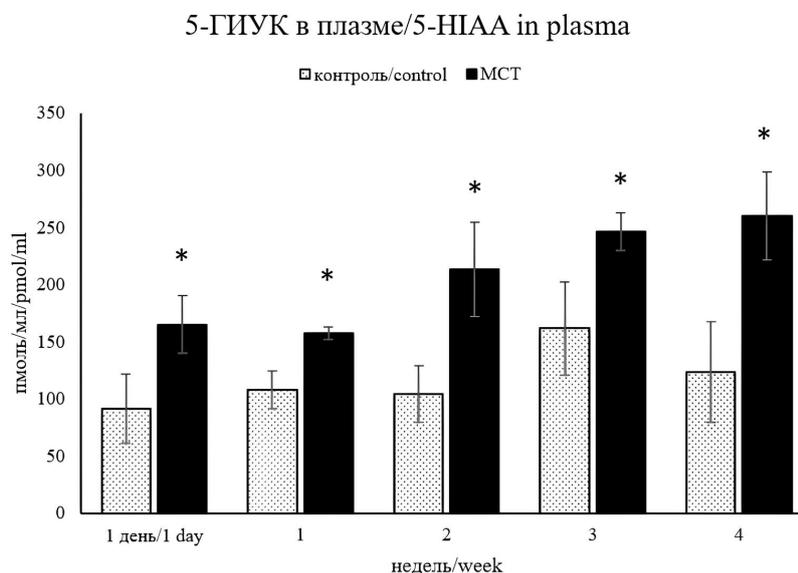


Рисунок 3. Концентрация 5- ГИУК в плазме крови у неполовозрелых крыс в монокроталин-индуцированной модели легочной артериальной гипертензии

Примечание: \* – статистически значимые отличия от контрольной группы ( $p \leq 0,05$ )

Figure 3. The concentration of 5-HIAA in the blood plasma of immature rats in the monocrotaline-induced model of pulmonary arterial hypertension

Note: MCT - monocrotalin-induced model of pulmonary arterial hypertension; \* – statistically significant differences from the control group ( $p \leq 0,05$ )

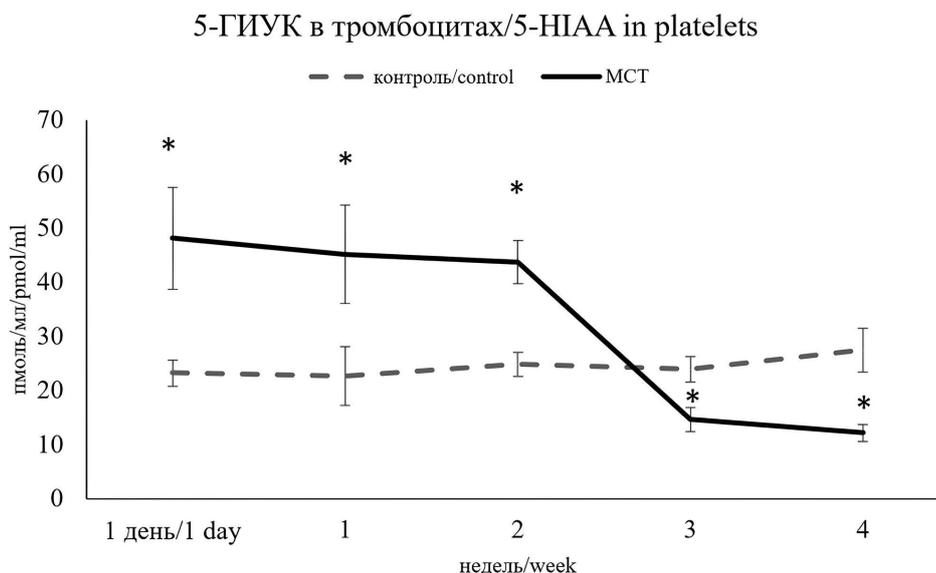


Рисунок 4. Концентрация 5-ГИУК в тромбоцитах у неполовозрелых крыс в монокроталин-индуцированной модели легочной артериальной гипертензии

Примечание: \* – статистически значимые отличия от контрольной группы ( $p \leq 0,05$ )

Figure 4. The concentration of 5-HIAA in platelets of immature rats in the monocrotaline-induced model of pulmonary arterial hypertension

Note: MCT - monocrotaline-induced model of pulmonary arterial hypertension; \* – statistically significant differences from the control group ( $p \leq 0,05$ )

Полученные результаты указывают на связь между увеличением концентрации серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в плазме крови, а также прогрессированием легочной артериальной гипертензии. В частности, повышение уровня серотонина в плазме может играть важную роль в развитии ЛАГ. А именно: в то время как концентрация серотонина увеличивается, он активно метаболизируется, что приводит к повышению уровня 5-ГИУК в плазме. Согласно предшествующим исследованиям, у неполовозрелых крыс в монокроталин-индуцированной легочной артериальной гипертензии уровень 5-ГИУК повышался в моче [17]. Эти сведения подтверждают взаимосвязь между ростом концентрации серотонина и его метаболита с развитием и прогрессированием легочной артериальной гипертензии.

Таким образом, можно предположить, что монокроталин способен активировать процессы, связанные с серотонинергической регуляцией, что приводит к формированию и прогрессированию легочной артериальной гипертензии у неполовозрелых животных. Этот процесс можно описать как «серотониновую петлю», где начальное повышение уровня серотонина способствует дальнейшему развитию заболевания. Исходя из полученных данных, можно рассматривать концентрацию 5-НТ и 5-ГИУК в крови как диагностический маркер легочной артериальной гипертензии.

### Заключение

В ходе исследования неполовозрелых крыс с легочной артериальной гипертензией в монокроталин-индуцированной модели, сделаны следующие выводы.

1. В течение четырёх недель эксперимента наблюдалось повышение уровня серотонина в плазме крови.
2. На третьей и четвёртой неделях исследования уровень серотонина в тромбоцитах снижался.
3. Концентрация 5-гидроксииндолуксусной кислоты в плазме крови увеличивалась на протяжении всего периода исследования.
4. Концентрация 5-ГИУК в тромбоцитах повышалась в течение первых суток и первых двух недель после введения монокроталина, но затем, на третьей и четвёртой неделях, наблюдалось снижение ее уровня.
5. Изменения концентраций серотонина и 5-ГИУК в крови могут рассматриваться как диагностические биомаркеры легочной артериальной гипертензии у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zucker M.B. A study of the substances in blood serum and platelets which stimulate smooth muscle. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1944; 142(1):12-26. doi:10.1152/ajplegacy.1944.142.1.12.
2. Janeway T., Richardson H., Park E. Experiments on the vasoconstrictor action of blood serum. *Archives of Internal Medicine*. 1918; 21:565-571.
3. Hardisty R.M., Stacey R.S. 5-hydroxytryptamine in normal human platelets. *The Journal of Physiology*. 1955; 130(3):711-720. doi:10.1113/jphysiol.1955.sp005437.
4. Belcher P.R. Serotonin-mediated thrombosis and selective serotonin re-uptake inhibition. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 102(3):424-425. doi:10.1160/TH09-07-0437.
5. Мустафин А.А., Миролюбов Л.М., Нигматуллина Р.Р. Серотонинергическая система в патогенезе формирования легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 90(3): 309-313.
6. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachiery J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022; 43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
7. Launay J.-M. Serotonin and the cardiovascular system: role of the serotoninergic 5-HT<sub>2B</sub> receptor. *Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine*. 2003; 187(1):117-125.
8. Bilalova D.F. 5-HT<sub>2B</sub> receptor expression and its role in an embryonic development of human myocardium. *Journal of Electrocardiology*. 2013; 46(4):e7. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.05.028.
9. Bilalova D., Nigmatullina R., Mustafin A. Role of serotonin and its metabolite 5-hiaa in the development of pulmonary hypertension. New approaches to treatment and non-invasive diagnostics? *Journal of Hypertension*. 2022; 40(1):e156.
10. Mustafin A.A., Nigmatullina R.R., Bilalova D.F. Serotonin as the main cause of pulmonary hypertension: from hypothesis to medical practice. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and technical sciences*. 2018; 3:107-111.
11. Mustafin A.A., Nigmatullina R.R., Mirolyubov L.M. Functional activity of 5-HT<sub>4</sub> receptors in children with congenital heart disease. *Experimental Methods for Clinical Practice*. 2006; 142(6):717-719. doi:10.1007/s10517-006-0460-1.
12. Bilalova D., Mindubayeva F., Nigmatullina R., Salikhova Y. Monocrotaline model of Pulmonary hypertension in immature rats from the perspective of Serotonergic regulation. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2023; 16(8):3915-3920. doi:10.52711/0974-360X.2023.00644.
13. Ryan J.J., Marsboom G., Archer S.L. Rodent models of group 1 pulmonary hypertension. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2013; 218:105-149. doi:10.1007/978-3-642-38664-0\_5.
14. West J., Hemnes A. *Experimental and Transgenic Models of Pulmonary Hypertension*. *Comprehensive Physiology*. Ed. R. Terjung. Wiley, 2011; 769-782.
15. Gomez-Arroyo J.G., Farkas L., Alhussaini A.A., Farkas D., Kraskauskas D., Voelkel N.F., Bogaard H.J. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012; 302(4):L363-9. doi:10.1152/ajplung.00212.2011.
16. Bilalova D.F. 5-HT<sub>2B</sub> receptor expression and its role in an embryonic development of human myocardium. *Journal of Electrocardiology*. 2013; 46(4):e7.
17. Билалова Д.Ф., Нигматуллина Р.Р., Мустафин А.А. 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы и 5-ГИУК – терапевтические мишени оценки тяжести, прогрессирования и эффективности лечения у неполовозрелых самцов крыс в монокроталиновой модели легочной гипертензии. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. 2023; 109(8):1045-1055. doi:10.31857/S0869813923080022.
18. Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации. ФЗ РФ №498 от 27.12.2018. *Российская газета*. 2018; 295.
19. Ormandy E.H., Weary D.M., Cvek K., Fisher M., Herrmann K., Hobson-West P., McDonald M.,

Milsom W., Rose M., Rowan A., Zurlo J., von Keyserlingk M.A.G. Animal Research, Accountability, Openness and Public Engagement: Report from an International Expert Forum. *Animals* (Basel). 2019; 9(9):622. doi:10.3390/ani9090622.

20. Красильщикова М.С., Белозерцева И.В. Директива 2010/63/Еи Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб. 2012; 48.

21. Nigmatullina R.R., Kirillova V.V., Jourjikiya R.K., Mukhamedyarov M.A., Kudrin V.S., Klodt P.M., Palotás A. Disrupted Serotonergic and Sympathoadrenal Systems in Patients with Chronic Heart Failure May Serve as New Therapeutic Targets and Novel Biomarkers to Assess Severity, Progression and Response to Treatment. *Cardiology*. 2009; 113(4):277-286. doi:10.1159/000205962.

## Авторы

Билалова Диана Фаридовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения российской федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Аспирант кафедры нормальной физиологии

Казань, Российская Федерация

diana\_bilalova@hotmail.com

Нигматуллина Разина Рамазановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения российской федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Д. б. н., профессор кафедры нормальной физиологии

Казань, Российская Федерация

razinar@mail.ru

Хисматуллина Лилия Ринатовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения российской федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии

Казань, Российская Федерация

Husnutdinova-lil@mail.ru

*D.F. Bilalova, R.R. Nigmatullina, L.R. Khusnutdinova*

## SEROTONIN AND 5-HIAA IN THE BLOOD AS MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MODELING CARDIOPULMONARY DISEASES

FSBEI HE Kazan SMU MON Russia, Kazan, Russian Federation

**Abstract.** The study analyzed the relationship between the concentration of serotonin and 5-HIAA in blood plasma and the development of pulmonary arterial hypertension in immature rats. **Objective:** To determine the concentration of serotonin and 5-HIAA in blood plasma and platelets in immature rats in the monocrotaline model of pulmonary hypertension. **Materials and Methods.** In the study, 4-week-old Wistar rats were given a single subcutaneous injection of monocrotaline (MCT) at a dose of 60 mg/kg to form a model of pulmonary arterial hypertension. The concentration of serotonin (5-HT) and 5-hydroxy-3-indoleacetic acid (5-HIAA) in blood plasma and platelets was determined using HPLC. The development of pulmonary hypertension was assessed weekly for 4 weeks until the rats reached 8 weeks of age. **Results.**

One day after MCT administration, the serotonin concentration in the blood plasma of the experimental group was  $317.1 \pm 80.6$  pmol/mL, more than double that of the control group ( $157.9 \pm 79.1$  pmol/mL). Elevated serotonin concentrations persisted throughout the observation period, exceeding control values by 279%, 386%, 354%, and 318% at 1, 2, 3, and 4 weeks, respectively, with high statistical significance. The concentration of 5-HIAA was higher than that of the control group and remained elevated over 4 weeks, exceeding the control group values by 156%, 205%, 155%, and 201%, respectively. An increase in 5-HIAA concentration in platelets was noted immediately after MCT administration, continuing for the first two weeks ( $48.15 \pm 9.44$ ,  $45.18 \pm 9.07$ ,  $43.76 \pm 4.02$  pmol/mL compared to  $23.26 \pm 2.42$ ,  $22.69 \pm 5.42$ ,  $24.86 \pm 2.27$  in the control group). In weeks 3 and 4, there was a sharp decrease by 1.6-2.2 times in serotonin and 5-HIAA concentrations compared to the control group. **Conclusion.** A connection between increased levels of 5-HT and 5-HIAA with the progression of PAH was established. The rise in plasma serotonin levels activates its metabolism, leading to an increase in 5-HIAA concentration in plasma. This relationship confirms the dependency between elevated serotonin and its metabolite concentrations with the development and progression of pulmonary arterial hypertension. Moreover, it suggests that MCT activates processes related to serotonergic regulation, leading to the formation and progression of PAH in immature rats in the monocrotaline model, initiating a «serotonin loop» characterized by an initial serotonin elevation that further contributes to pulmonary arterial hypertension development. Given the obtained data, serotonin and 5-HIAA concentrations can be considered peripheral biomarkers of pulmonary arterial hypertension.

**Keywords:** serotonin, pulmonary hypertension, monocrotaline, immature rats, 5-hydroxyindoleacetic acid, plasma, platelets

No conflict of interest.

Corresponding author's contact information:

Diana F. Bilalova

Diana\_bilalova@hotmail.com

Received

For citation: Bilalova D.F., Nigmatullina R.R., Khusnutdinova L.R. Serotonin and 5-HIAA in the blood as markers of endothelial dysfunction in modeling cardiopulmonary diseases. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 4, pp. 399–408. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-399-408 (In Russ)

## REFERENCES

1. Zucker M.B. A study of the substances in blood serum and platelets which stimulate smooth muscle. American Journal of Physiology-Legacy Content. 1944; 142(1):12-26. doi:10.1152/ajplegacy.1944.142.1.12.
2. Janeway T., Richardson H., Park E. Experiments on the vasoconstrictor action of blood serum. Archives of Internal Medicine. 1918; 21:565-571.
3. Hardisty R.M., Stacey R.S. 5-hydroxytryptamine in normal human platelets. The Journal of Physiology. 1955; 130(3):711-720. doi:10.1113/jphysiol.1955.sp005437.
4. Belcher P.R. Serotonin-mediated thrombosis and selective serotonin re-uptake inhibition. Thrombosis and Haemostasis. 2009; 102(3):424-425. doi:10.1160/TH09-07-0437.
5. Mustafin A.A., Miroljubov L.M., Nigmatullina R.R. The serotonergic system in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart defects [Serotoninerghicheskaja sistema v patogeneze formirovanija legochnoj arterial'noj gipertenzii u detej s vrozhdannymi porokami serdca]. Kazan Medical Journal= Kazanskij medicinskij zhurnal. 2009; 90(3): 309-313.(In Russ)
6. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachiery J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022; 43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
7. Launay J.-M. Serotonin and the cardiovascular system: role of the serotonergic 5-HT 2B receptor. Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine. 2003; 187(1):117-125.

8. Bilalova D.F. 5-HT<sub>2B</sub> receptor expression and its role in an embryonic development of human myocardium. *Journal of Electrocardiology*. 2013; 46(4):e7. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.05.028.
9. Bilalova D., Nigmatullina R., Mustafin A. Role of serotonin and its metabolite 5-hiaa in the development of pulmonary hypertension. New approaches to treatment and non-invasive diagnostics? *Journal of Hypertension*. 2022; 40(1):e156.
10. Mustafin A.A., Nigmatullina R.R., Bilalova D.F. Serotonin as the main cause of pulmonary hypertension: from hypothesis to medical practice. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and technical sciences*. 2018; 3:107-111.
11. Mustafin A.A., Nigmatullina R.R., Miroljubov L.M. Functional activity of 5-HT<sub>4</sub> receptors in children with congenital heart disease. *Experimental Methods for Clinical Practice*. 2006; 142(6):717-719. doi:10.1007/s10517-006-0460-1.
12. Bilalova D., Mindubayeva F., Nigmatullina R., Salikhova Y. Monocrotaline model of Pulmonary hypertension in immature rats from the perspective of Serotonergic regulation. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2023; 16(8):3915-3920. doi:10.52711/0974-360X.2023.00644.
13. Ryan J.J., Marsboom G., Archer S.L. Rodent models of group 1 pulmonary hypertension. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2013; 218:105-149. doi:10.1007/978-3-642-38664-0\_5.
14. West J., Hemnes A. Experimental and Transgenic Models of Pulmonary Hypertension. *Comprehensive Physiology*. Ed. R.Terjung. Wiley, 2011; 769-782.
15. Gomez-Arroyo J.G., Farkas L., Alhussaini A.A., Farkas D., Kraskauskas D., Voelkel N.F., Bogaard H.J. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012; 302(4):L363-9. doi:10.1152/ajplung.00212.2011.
16. Bilalova D.F. 5-HT<sub>2B</sub> receptor expression and its role in an embryonic development of human myocardium. *Journal of Electrocardiology*. 2013; 46(4):e7.
17. Bilalova D.F., Nigmatullina R.R., Mustafin A.A. 5-HT<sub>2</sub> receptors and 5-GIUK therapeutic targets for assessing the severity, progression and effectiveness of treatment in immature male rats in a monocrotaline model of pulmonary hypertension [5-HT<sub>2</sub>-receptory i 5-GIUK – terapevticheskie misheni ocenki tjazhesti, progressirovaniya i jeffektivnosti lecheniya u nepolovozrelyh samcov krysv v monokrotalinovoj modeli legochnoj gipertenzii]. *I.M.Sechenov Russian Journal of Physiology=Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2023; 109(8):1045-1055. doi:10.31857/S0869813923080022.(In Russ)
18. On responsible treatment of animals and on amendments to certain legislative acts of the Russian Federation [Ob otvetstvennom obrashhenii s zhivotnymi i o vnesenii izmenenij v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossijskoj Federacii]. *Federal Law of the Russian Federation No. 498 dated 12/27/2018. Russian newspaper=Rossiyskaya gazeta*. 2018; 295.(In Russ)
19. Ormandy E.H., Weary D.M., Cvek K., Fisher M., Herrmann K., Hobson-West P., McDonald M., Milsom W., Rose M., Rowan A., Zurlo J., von Keyserlingk M.A.G. *Animal Research, Accountability, Openness and Public Engagement: Report from an International Expert Forum. Animals (Basel)*. 2019; 9(9):622. doi:10.3390/ani9090622.
20. Krasilshchikova M.S., Belozertseva I.V. Directives 2010/63/Her of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes [Direktiva 2010/63/Ei Evropejskogo parlamenta i Soveta Evropejskogo Sojuza po ohrane zhivotnyh, ispol'zuemyh v nauchnyh celjah]. SPb. 2012; 48.(In Russ)
21. Nigmatullina R.R., Kirillova V.V., Jourjikiya R.K., Mukhamedyarov M.A., Kudrin V.S., Klodt P.M., Palotás A. Disrupted Serotonergic and Sympathoadrenal Systems in Patients with Chronic Heart Failure May Serve as New Therapeutic Targets and Novel Biomarkers to Assess Severity, Progression and Response to Treatment. *Cardiology*. 2009; 113(4):277-286. doi:10.1159/000205962.

## Authors

Diana F. Bilalova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kazan SMU MON Russia)

Postgraduate student, Department of Normal Physiology

Kazan, Russian Federation  
diana\_bilalova@hotmail.com

Razina R. Nigmatullina  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan Medical University» of the  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kazan SMU MON Russia)  
DB, Professor, Department of Normal Physiology  
Kazan, Russian Federation  
razinar@mail.ru

Lilia R. Khusnutdinova  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan Medical University» of the  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kazan SMU MON Russia)  
Senior Laboratory Assistant, Department of Hospital Pediatrics  
Kazan, Russian Federation  
Husnutdinova-lil@mail.ru