



## ИЗУЧЕНИЕ ГЕМАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СЕРТОНИНА АДИПИНАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

Н.В. АЛЕКСАНДРОВИЧ\*, С.В. СКУПНЕВСКИЙ\*\*

\*ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России  
, ул. Долгоруковская 4, г. Москва, 127006, Россия, e-mail: nv-1006@mail.ru

\*\*ФГОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»,  
ул. Ватутина, 44-46, г. Владикавказ, 362025, Россия, e-mail: dreammas@yandex.ru

**Аннотация.** Цитостатический препарат циклофосфан широко используется для химиотерапии опухолей, профилактики отторжения трансплантатов, лечения аутоиммунных заболеваний. Побочное действие циклофосфана объясняется его мутагенным действием на разные клетки организма, при этом поражаются и погибают преимущественно клетки, обладающие высоким митотическим индексом. Частым побочным эффектом циклофосфана является угнетение гемопоэза и токсическое действие на клетки периферической крови. Поиск веществ, обладающих способностью защищать генетический аппарат клеток от химически индуцированных повреждений или ускорять репаративные процессы, является одной из проблем современной фармакологии. Одним из таких веществ может стать серотонин. **Цель работы** – изучить гематозащитное действие синтетического аналога 5-HT в форме серотонина адипината на фоне введения цитостатика «Циклофосфан» теплокровным. **Материалы и методы исследования:** Исследование проводили на 24 самцах крыс линии *Wistar* массой тела 150-250 грамм. Статистические группы включали по 6 животных: негативный контроль и 2 опытные группы. Расчёт дозировок осуществляли, опираясь на значения терапевтической суточной дозы. По окончании курса, через 24 часа, отбирали кровь из сердца. Изучались следующие гематологические показатели: количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула (содержание в процентах лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), эритроцитов, концентрация гемоглобина; гематокрит; средний объем эритроцита; среднее содержание гемоглобина в эритроците; средняя концентрация гемоглобина в эритроците; количество тромбоцитов. **Заключение.** Введение серотонина адипината способствует дозозависимому снижению цитотоксического действия в отношении клеток белой крови, что, возможно имеет в своей основе генопротекторный эффект, способствующий усилению процессов репарации после алкилирующего действия циклофосфана в отношении ДНК тканей с высоким пролиферативным индексом. Исследования в данном направлении продолжаются.

**Ключевые слова:** гемопротекция, лейкопения, цитостатики, серотонин, серотонина адипинат

## STUDY OF HAEMATOPROTECTIVE PROPERTIES OF SEROTONIN ADIPINATE IN A RAT EXPERIMENT

N.V. ALEKSANDROVICH\*, S.V. SKUPNEVSKY\*\*

\*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia, e-mail: nv-1006@mail.ru

\*\*Federal State Educational Institution of Higher Education “North Ossetian State University after K.L. Khetagurov”, 44-46 Vatutina str., Vladikavkaz, Russia, 362025, e-mail: dreammas@yandex.ru

**Abstract.** Cytostatic drug cyclophosphan is widely used for chemotherapy of tumors, prevention of transplant rejection, treatment of autoimmune diseases. Side effect of cyclophosphan is explained by its mutagenic effect on different cells of the organism, at the same time, cells with high mitotic index are mainly affected and die. A frequent side effect of cyclophosphan is inhibition of haemopoiesis and toxic effect on peripheral blood cells. Search for substances with the ability to protect the genetic apparatus of cells from chemically induced damage or accelerate reparative processes is one of the problems of modern pharmacology. Serotonin may become one of such substances. **Purpose** of the work is to study the haematoprotective effect of a synthetic analogue of 5-HT in the form of serotonin adipinate against the background of administration of cytostatic “Cyclophosphan” to warm-blooded. **Materials and Methods.** The study was carried out on 24 male *Wistar* rats with body weight 150-250 grams. Statistical groups included 6 animals each: negative control and 2 experimental groups. Dosages were calculated based on the values of therapeutic daily dose. At the end of the course, 24 hours later, blood was taken from the heart. The following haematological parameters were studied: number of leukocytes and leukocyte formula (percentage content of lymphocytes, neutrophils, eosinophils, basophils,

monocytes), erythrocytes, haemoglobin concentration; haematocrit; average erythrocyte volume; average haemoglobin content in erythrocyte; average haemoglobin concentration in erythrocyte; platelet count. **Conclusion.** Serotonin adipinate administration promotes dose-dependent reduction of cytotoxic action against white blood cells, which probably has a genoprotective effect in its basis, contributing to the enhancement of repair processes after the alkylating action of cyclophosphane against DNA of tissues with high proliferative index. Studies in this area are ongoing.

**Keywords:** haemoprotection, leukopenia, cytostatics, serotonin, serotonin adipinate

**Введение.** Цитостатический препарат циклофосфан широко используется для химиотерапии опухолей, профилактики отторжения трансплантатов, лечения аутоиммунных заболеваний. Побочное действие циклофосфана объясняется его мутагенным действием на разные клетки организма, при этом поражаются и погибают преимущественно клетки, обладающие высоким митотическим индексом. В популяциях интенсивно пролиферирующих клеток происходит многократная репликация ДНК, что допускает возможность появления ошибок при синтезе новых молекул и их повреждения. Активные метаболиты циклофосфана алкилируют ДНК и белки в клетках, при этом алкильные сшивки ДНК располагаются в местах, труднодоступных для воздействия репаративных механизмов клетки, что приводит к невозможности её размножения и апоптозу. Частым побочным эффектом циклофосфана является угнетение гемопоэза и токсическое действие на клетки периферической крови [9]. Цитостатик подавляет пролиферацию и дифференцировку мультипотентных родоначальных клеток – *колониобразующих единиц эритроцитов* (КОЕ-Э) и *колониобразующих единиц гранулоцитарно-моноцитарных* (КОЕ-ГМ) [5]. Токсическое действие циклофосфана проявляется в изменении числа лейкоцитов периферической крови, на 3 – 5-й день после его введения. Формируется выраженная лейкопения [12]. В связи с этим, поиск веществ, обладающих способностью защищать генетический аппарат клеток от химически индуцированных повреждений или ускорять репаративные процессы, является одной из проблем современной фармакологии. Одним из таких веществ может стать серотонин (5-гидрокситриптамин, *5-HT*), после открытия которого в 1935 году было проведено много исследований этого биогенного амина и рецепторов к нему, [7, 18, 20, 35] и до сих пор эти исследования не потеряли своей актуальности. Хотя лишь 5% серотонина синтезируется и депонируется в нейронах головного мозга, а 95% - энтероэндокриноцитами желудочно-кишечного тракта, большое количество исследований раскрывают его роль как нейромедиатора в центральной нервной системе [8, 24, 29]. Метаботропные и ионотропные рецепторы серотонина взаимодействуют не только с ним, но и с другими эндогенными лигандами, со множеством лекарственных средств, оказывая противоположное действие, что усложняет серотонинергическую систему. Активность серотонина зависит от его внеклеточной доступности, которая частично модулируется *специфическим транспортёром серотонина* (*SERT, SERotonin Transporter*) [19]. Использование мышиных/крысиных моделей является важным ключом к пониманию функций серотонина. С помощью биологических моделей в избирательном дефиците периферического *5-HT*, но с нормальными уровнями *5-HT* в мозге, изучена роль серотонина – начиная от раннего развития и до взрослого организма. Показано, что серотонин вырабатывают не только энтерохромафинные клетки, а также бронхолегочные нейроэндокринные клетки [17],  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [23, 33], адипоциты [37], гладкие миоциты аорты [28], клетки молочной железы [27] и остеокласты [15]. Анализ литературы показал, что периферический *5-HT* участвует во многих биологических процессах, включая вазоконстрикцию и вазодилатацию, изменение скорости метаболизма, контроль температуры тела, воспаление и фиброз [13]. Однако, о механизме действия серотонина в процессе кроветворения известно мало. Первыми кроветворными клетками, изученными в связи с серотонинергической системой, были мегакариоциты, что обусловлено хорошо известной связью между *5-HT* и тромбоцитами. Известно, что *5-HT* способствует митогенезу в мегакариоцитах и оказывает антиапоптотическое действие на линию мегакариоцитов [42, 43]. В 1970 году *Lowy P.H.* и др. предположили, что *5-HT* оказывает сильное эритропоэтическое действие за счёт стимуляции рецепторов *5-HT* [26, 30]. Некоторые исследователи выдвинули гипотезу о молекулярной взаимосвязи нейронов и гематопозитических сигнальных механизмов в первичных  $CD34^+$  гемопоэтических стволовых и клетках-предшественниках человека [34, 36]. *In vitro* *5-HT* стимулирует образование клеток стромы костного мозга человека [44].

Учитывая отмеченное многими авторами комплексное мультиорганное действие *5-HT* и рецепторов к нему, выполняющих критически важные функции во многих системах органов человека за пределами центральной нервной системы, включая регуляцию эндокринных и метаболических процессов, желудочно-кишечного тракта, лёгочной физиологии, сердечно-сосудистой системы, кроветворения, гемостаза, регенерации и эмбрионального развития органов [1, 3, 4, 7, 11, 21, 25, 31, 32], в данном исследовании была поставлена конкретная цель.

**Цель работы** – изучить гематозащитное действие синтетического аналога *5-HT* в форме серотонина адипината [40] на фоне введения цитостатика – «Циклофосфана» теплокровным.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводили на 24 самцах крыс линии *Wistar*

массой тела 150-250 грамм, приобретённых в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово». Статистические группы включали по 6 животных: негативный контроль (физиологический раствор хлорида натрия 0,9%), позитивный контроль (раствор циклофосфамида, 20 мг/кг [10], десяти- и двадцатипяти-кратные дозировки препарата и, соответственно опытные группы: «опытная группа серотонина адипинат x10+циклофосфамид» и «опытная группа серотонина адипинат x25+циклофосфамид». Расчёт дозировок осуществляли, опираясь на значения терапевтической суточной дозы (10 мг на 70 кг) на 1 кг массы тела. Все используемые растворы вводили внутривенно с интервалом в 24 часа с кратностью: физраствор – 5 раз, циклофосфамид – 2 раза, серотонина адипинат – 5 раз. Курс инъекций составлял 5 суток.

По окончании курса, через 24 часа, отбирали кровь из сердца (антикоагулянт – гепарин в конечной концентрации 50 МЕ/мл) под рауш-наркозом. Гематологический анализ проводили на автоматическом ветеринарном анализаторе *Abacus 5 Vet*. Изучались следующие гематологические показатели: количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула (содержание в процентах лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), эритроцитов, концентрация гемоглобина; гематокрит; средний объем эритроцита; среднее содержание гемоглобина в эритроците; средняя концентрация гемоглобина в эритроците; количество тромбоцитов.

Статистический анализ осуществляли в программном пакете *Excel* и с помощью онлайн калькулятора ([https://www.statskingdom.com/170median\\_mann\\_whitney.html](https://www.statskingdom.com/170median_mann_whitney.html)). Рассчитывали: медиану (*Me*), верхний и нижний квартили (*C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>*); сравнение гипотез проводили по *U*-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.**

В ходе исследования были выявлены протективные свойства серотонина адипината в отношении цитотоксического действия цитостатика – циклофосфамида (циклофосфана). Это проявилось гематозащитным действием в отношении основной мишени цитостатика – лейкоцитов (табл. ).

*Таблица*

**Результаты общего анализа крови**

Анализируемый параметр	Стат. критерий	Негативный контроль	Позитивный контроль	ЦФ + x10 серотонин	ЦФ + x25 серотонин
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	<b>12,93 11,38-14,73</b>	<b>1,19<sup>##</sup> 1,06-1,96</b>	<b>4,21<sup>**</sup> 3,86-4,32</b>	<b>3,62 1,95-3,93</b>
Нейтрофилы, %	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	36,05 32,20-37,88	13,75 <sup>#</sup> 11,03-18,65	26,30 16,73-34,68	25,40* 22,70-28,85
Лимфоциты, %	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	63,70 60,00-65,53	81,30 <sup>##</sup> 80,05-83,15	66,75 61,03-79,90	69,85 66,60-74,38
Моноциты, %	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	3,20 1,20-4,08	4,05 2,95-5,23	2,80 1,83-5,73	4,90 3,68-5,98
Гемоглобин, г/л	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	15,00 14,25-15,00	15,10 15,00-15,95	14,60 13,28-15,85	14,05 <sup>**</sup> 13,45-14,20
Гематокрит, %	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	45,45 45,00-47,48	47,91 45,84-49,69	46,52 43,24-48,72	42,39 <sup>**</sup> 41,92-42,95
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	9,00 8,25-9,00	8,62 8,45-9,01	8,41 7,76-8,83	8,25 7,91-8,52
Средний объём эритроцита, fl	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	53,50 52,25-54,75	54,50 52,25-57,50	55,00 55,00-55,75	51,00 49,50-53,25
Сред. содержание гемоглобина в эритроците, пг	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	17,50 17,00-18,00	17,50 16,83-18,18	17,35 17,30-18,00	16,75 16,63-17,18
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	408,50 336,25-429,00	327,50 258,00-449,50	442,50 423,00-545,25	312,00 290,00-326,50
Тромбокрит, %	<i>Me C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub></i>	0,23 0,05-0,29	0,16 0,16-0,24	0,30 0,28-0,34	0,19 0,18-0,21

*Примечание.* # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$  – достоверность относительно негативного контроля; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  - достоверность относительно позитивного контроля (по Манна-Уитни)

Из табл. следует, что наиболее быстро обновляемая фракция клеток крови – лейкоциты под воздействием цитостатика резко сокращается. Различия между негативным и позитивным контролями составляют 10,86 раз. Введение серотонина в минимальной из исследуемых дозировок способствует 3,45-кратному повышению общего количества лейкоцитов. В максимальной дозировке эффект проявляется 3-

кратным увеличением иммунокомпетентных клеток белой крови.

Лейкопения в позитивном контроле обусловлена снижением в 2,6 раза числа нейтрофильных гранулоцитов – наиболее распространенных в организме, многочисленных и короткоживущих лейкоцитов. Нейтрофилы являются основными клетками врожденной иммунной системы, они обеспечивают первую линию защиты от патогенов и связаны с развитием многих воспалительных заболеваний [6, 22, 39]. В настоящее время, помимо их важной роли во врожденных иммунных реакциях, признано что эти гранулоциты интегрированы в регуляцию адаптивных иммунных реакций, то есть, в патологических условиях могут дифференцироваться в дискретные субпопуляции с различными фенотипическими и функциональными характеристиками, а также удлинять продолжительность своей жизни, в зависимости от окружения. Их больше не считают терминально дифференцированными клетками. Кроме уничтожения микроорганизмов, молекул, разрушающих ткани, и противодействия их распространению по тканям, выделяя разнообразные цитокины, они вовлечены в процессы, не связанные с иммунной защитой, такие как гемопоэз, ангиогенез, заживление ран, развитие некоторых злокачественных заболеваний [2, 14, 16, 38]. На фоне действия серотонина адипината пул этих важных игроков в патогенезе многочисленных расстройств восстанавливается – в 1,8 раза (статистически значимо в группе с максимальной дозировкой биогенного амина), что позволяет подтвердить его защитные свойства в отношении клеток гранулоцитарного ряда (табл. 1).

Относительно клеточной популяции эритроцитов и тромбоцитов – эффект менее выраженный, поскольку время циркуляции эритроцитов составляет 70-140 дней, а цитотоксического действия циклофосфана в отношении тромбоцитов не отмечается [36].

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о способности серотонина адипината восстанавливать процессы кроветворения после супрессирующего воздействия цитостатика. Введение серотонина адипината способствует дозозависимому снижению цитотоксического действия в отношении клеток белой крови, что, возможно имеет в своей основе генопротекторный эффект, способствующий усилению процессов репарации после алкилирующего действия циклофосфана в отношении ДНК тканей с высоким пролиферативным индексом. Полученные результаты позволяют продолжить исследования в данном направлении.

#### Литература

1. Абзалов Р.Р., Абзалов Н.И., Абзалов Р.А. Влияние серотонина на показатели сердечного выброса при тренировочных нагрузках различной интенсивности // Человек. Спорт. Медицина. 2022. Т. 22, № 1. С. 50–55. DOI: 10.14529/hsm220107.
2. Богданова В.Д., Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н., Бынина М.П. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. 1: 5–10. DOI: 10.5281/zenodo.2562122.
3. Борисова О.Н., Купеев В.Г., Токарев А.Р. Транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 2. С. 97–104. DOI 10.24411/1609-2163-2018-16067.
4. Бурдули Н.М., Иванов Д.В., Аликова С.К., Тадгаева Д.Я., Ранюк Л.Г. Показатели серотонина и кортизола крови у пациентов с постковидным синдромом под влиянием серотонина адипината и лазерной терапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. Т. 16. № 5. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/3-4.pdf> (дата обращения: 06.10.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-3-4. EDN YKYBMI.
5. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Механизмы регуляции системы крови при миелосупрессирующих воздействиях // Бюллетень сибирской медицины. 2002. № 2. С. 101–102
6. Иммунология по Ярилину: учебник / под ред. С. А. Недоспасова, Д. В. Купраша. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 808 с.
7. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. № 6. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf> (дата обращения: 22.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12. EDN GCVJVI\*.
8. Ковальзон В.М. Современный взгляд на серотониновую теорию депрессии // Российский неврологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 101–102.
9. Лосева Л.Ф. Некоторые особенности фармакодинамики циклофосфана у экспериментальных животных // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13. № 4-5. С. 52.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Ч.1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств лекарственных средств., под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К; 2012.

11. Токарева С.В., Хадарцев А.А. Энтеросорбция, как метод лечения интоксикации и серотониновой недостаточности (краткий обзор отечественной литературы)// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-1.
12. Anisimova N., Ustyuzhanina N., Bilan M. et al. Fucoidan and fucosylated chondroitin sulfate stimulate hematopoiesis in cyclophosphamide-induced mice //Marine Drugs. 2017 № 15(10). P. 301. DOI: 10.3390/md15100301.
13. Berger M., Gray J.A., Roth B.L. The expanded biology of serotonin // Annual review of medicine. 2009. №60 P. 355-366. DOI: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.
14. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // Science (New York). 2004. Vol. 303, № 5663. P. 1532-1535. DOI:10.1126/science.1092385.
15. Chabbi-Achengli Y., Coudert A.E., Callebert J. Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. №109(7). P. 2567-2572. DOI: 10.1073/pnas.1117792109.
16. Coffelt S.B., Wellenstein M.D., de Visser K.E. Neutrophils in cancer: neutral no more // Nature Reviews. Cancer. 2016. №16(7). P. 431.
17. Cutz E., Yeger H., Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances // Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society. 2007. №10(6). P. 419-35. DOI: 10.2350/07-04-0267.1.
18. Erspamer V., Asero B., Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine // Nature. 1952. № 169(4306). P. 800-801. DOI: 10.1038/169800b0.
19. Feighner J.P. Mechanism of action of antidepressant medications // The Journal of clinical psychiatry. 1999. №60 P. 4-11.
20. Felix P. Mayer 1, Marco Niello, Daniela Cintulova et al. Serotonin-releasing agents with reduced off-target effects // Molecular Psychiatry. 2023. № 28(2). P. 722-732. DOI: 10.1038/s41380-022-01843-w.
21. Fouquet G., Coman T., Hermine O., Côté F. Serotonin, hematopoiesis and stem cells // Pharmacological Research. 2019. № 140. P. 67-74. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.005.
22. Kawabata K., Hagio T., Matsuoka S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury // European Journal of pharmacology. 2002. Vol. 451 № 1. P. 1–10. DOI:10.1016/s0014-2999(02)02182-9.
23. Kim H., Toyofuku Y., Lynn F.C. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy // Nature medicine. 2010. №16(7). P. 804-808. DOI: 10.1038/nm.2173.
24. Kristensen A.S., Andersen J., Jorgensen T.N., Sorensen L., Eriksen J., Loland C.J. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation // Pharmacol Rev. 2011. № 63(3). P. 585-640. DOI: 10.1124/pr.108.000869.
25. Lauren A. Jones, Emily W. Sun, Alyce M. Martin, Damien J. Keating. The ever-changing roles of serotonin // Int J Biochem Cell Biol. 2020.№125 P. 57-76. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105776.
26. Lowy P.H., Keighley G., Cohen N.S. Stimulation by serotonin of erythropoietin-dependent erythropoiesis in mice//Br J Haematol. 1970. №19 (6). P. 711-8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1970.tb07016.x.
27. Matsuda M., Imaoka T., Vomachka A.J. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine/paracrine loop // Developmental cell. 2004. №6(2). P. 193-203. DOI: 10.1016/s1534-5807(04)00022-x.
28. Ni W., Geddes T.J., Priestley J.R. The existence of a local 5-hydroxytryptaminergic system in peripheral arteries // British journal of pharmacology. 2008.№154(3). P. 663-674. DOI: 10.1038/bjp.2008.111.
29. Niello M, Gradisch R, Loland CJ, Stockner T, Sitte HH. Allosteric modulation of neurotransmitter transporters as a therapeutic strategy // Trends Pharm Sci. 2020. № 41(7). P. 446-463. DOI: 10.1016/j.tips.2020.04.006.
30. Noveck R.J., Fisher J.W., Erythropoietic effects of 5-hydroxytryptamine//Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1971. № 138(1). P. 103-107. DOI: 10.3181/00379727-138-35840.
31. Oostland M., van Hooft J.A. The role of serotonin in cerebellar development //Neuroscience. 2013. № 17; P. 201-212. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.029.
32. Pasvol T.J., Horsfall L., Bloom S. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study//BMJ Open. 2020.№10(7). P. e036584. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036584.
33. Paulmann N., Grohmann M., Voigt J.P. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation // PLoS biology. 2009. №7(10). P. e1000229. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000229.
34. Skurikhin E.G., Dygai A.M., Suslov N.I. Role of the central nervous system in hemopoiesis regulation during experimental neuroses//Bulletin of experimental biology and medicine. 2001. № 131(1). P. 33-7. DOI: 10.1023/a:1017522411119.
35. Spohn S.N., Mawe G.M. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling - the gut and beyond//Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. 2017. № 14(7). P. 412-420. DOI:

10.1038/nrgastro.2017.51.

36. Steidl U., Bork S., Schaub S. et al. Primary human CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells express functionally active receptors of neuromediators//Blood. 2004 №104(1). P. 81-88. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0373.

37. Stunes A.K., Reseland J.E., Hauso O. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation // Diabetes, obesity & metabolism. 2011. №13(6). P. 551-558. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01378.x.

38. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M. A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. (англ.) // Frontiers In Immunology. 2014. Vol. 5. P. 508–508. doi:10.3389/fimmu.2014.00508.

39. Urban C. F., Ermert D., Schmid M. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans* // PLoS Pathogens. 2009. vol. 5, № 10. P. 101–102. DOI:10.1371/journal.ppat.1000639.

40. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/serotonin-adipate>.

41. Weinerman B., Maxwell I., Hryniuk W. Intermittent cyclophosphamide treatment of autoimmune thrombocytopenia//Can Med Assoc J. 1974. № 16. P. 111(10):1100-1102.

42. Yang M., Srikiatkachorn A., Anthony M., Chong B.H. Serotonin stimulates megakaryocytopoiesis via the 5-HT<sub>2</sub> receptor // Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis. 1996. №7(2). P. 127-133. DOI: 10.1097/00001721-199603000-00004.

43. Yang M., Srikiatkachorn A., Anthony M., Chesterman C.N., B.H. Chong. Serotonin uptake, storage and metabolism in megakaryoblasts // International journal of hematology. 1996. №63(2). P. 137-142.

44. Yang M., Li K., Ng P.C. Promoting effects of serotonin on hematopoiesis: ex vivo expansion of cord blood CD34+ stem/progenitor cells, proliferation of bone marrow stromal cells, and antiapoptosis // Stem cells (Dayton, Ohio). 2007. №25(7). P. 1800-1806. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0048.

## References

1. Abzalov RR, Abzalov NI, Abzalov RA. Vliyanie serotoninina na pokazateli serdechnogo vybrosa pri trenirovochnyh nagruzkah razlichnoj intensivnosti [The effect of serotonin on cardiac output during training loads of varying intensity]. Chelovek. Sport. Medicina. 2022;22(1):50-5. DOI: 10.14529/hsm220107. Russian.

2. Bogdanova VD, Andrjukov BG, Ljapun IN, Bynina MP. Fenotipicheskie subpopuljicii nejtrofilov: novye diagnosticheskie i immunomodulirujushhie strategii [Phenotypic subpopulations of neutrophils: new diagnostic and immunomodulatory strategies]. Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka. 2019;5–10. DOI: 10.5281/zenodo.2562122. Russian.

3. Borisova ON, Kupeev VG, Tokarev AR. Transkranal'naja jelektrostimuljacija i jelektroforez serotoninina v kompleksnom lechenii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [Transcranial electrical stimulation and serotonin electrophoresis in the complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease] Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2018;25(2):97-104. DOI 10.24411/1609-2163-2018-16067. Russian.

4. Burduli NM, Ivanov DV, Alikova SK, Tadtavae DJa, Ranjuk LG. Pokazateli serotoninina i kortizola krovi u pacientov s postkovidnym sindromom pod vlijaniem serotoninina adipinata i lazernoj terapii [Indicators of serotonin and blood cortisol in patients with postcovid syndrome under the influence of serotonin adipinate and laser therapy]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2022;16 Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-3-4. EDN YKYBMI. Russian.

5. Gol'dberg ED, Dygaj AM, Zhdanov VV. Mehanizmy reguljicii sistemy krovi pri mielosuppressirujushhijh vozdeystvijah [Mechanisms of regulation of the blood system under myelosuppressive effects]. Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2002; 2:101-2 Russian.

6. Immunologija po Jarilinu: uchebnik [Immunology according to Yarilin: textbook] / pod red. SA. Nedospasova, DV. Kuprasha. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2021. Russian.

7. Karkusova M.D. Biologicheskie jeffekty serotoninina (obzornaja stat'ja) [Biological effects of serotonin (review article)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2022;6. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12. EDN GCJVIO. Russian.

8. Koval'zon VM. Sovremennyy vzgljad na serotoninovuju teoriju depressii [Modern view on the serotonin theory of depression]. Rossijskij nevrologicheskij zhurnal. 2020;25(3):101-2. Russian.

9. Loseva LF. Nekotorye osobennosti farmakodinamiki ciklofosfana u jeksperimental'nyh zhivotnyh [Some features of the pharmacodynamics of cyclophosphane in experimental animals]. Medicinskaja immunologija. 2011;13(4-5):52. Russian.

10. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskijh issledovanij lekarstvennyh sredstv» [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines]. Ch.1. Metodicheskie rekomendacii po izucheniju obshhetoksicheskogo

dejstvija lekarstvennyh sredstv. Metodicheskie rekomendacii po ocenke mutagennyh svojstv lekarstvennyh sredstv., pod red. A.N. Mironova. M.: Grif i K; 2012. Russian.

11. Tokareva SV, Hadarcev AA. Jenterosorbicija, kak metod lechenija intoksikacii i serotoninovoj nedostatochnosti (kratkij obzor otechestvennoj literatury) [Enterosorption as a method of treatment of intoxication and serotonin deficiency (a brief review of Russian literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2021;3. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-1. Russian.

12. Anisimova N, Ustyuzhanina N, Bilan M. Fucoidan and fucosylated chondroitin sulfate stimulate hematopoiesis in cyclophosphamide-induced mice. *Marine Drugs*. 2017; 15(10):301. DOI: 10.3390/md15100301.

13. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*. 2009. 60: 355-366. DOI: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.

14. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York)*. 2004;303:1532-1535. DOI:10.1126/science.1092385.

15. Chabbi-Achengli Y, Coudert AE, Callebert J. Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. 109(7):2567-2572. DOI: 10.1073/pnas.1117792109.

16. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser K.E. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nature Reviews. Cancer*. 2016. 16(7): 431.

17. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2007. 10(6):419-35. DOI: 10.2350/07-04-0267.1.

18. Erspamer V, Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature*. 1952; 169(4306):800-801. DOI: 10.1038/169800b0.

19. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999. 60 Suppl 4:4-11

20. Felix P, Mayer I, Marco Niello, Daniela Cintulova et al. Serotonin-releasing agents with reduced off-target effects. *Molecular Psychiatry*. 2022;28(2):722-732. DOI: 10.1038/s41380-022-01843-w.

21. Fouquet G, Coman T, Hermine O, Côté F. Serotonin, hematopoiesis and stem cells. *Pharmacological Research*. 2019; 140:67-74. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.005.

22. Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury. *European Journal of Pharmacology*. 2002;451:1-10. DOI:10.1016/s0014-2999(02)02182-9.

23. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nature medicine*. 2010;16(7):804-8. DOI: 10.1038/nm.2173.

24. Kristensen AS, Andersen J, Jorgensen TN, Sorensen L, Eriksen J, Loland CJ. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation. *Pharmacol Rev*. 2011;63(3):585-640. DOI: 10.1124/pr.108.000869.

25. Lauren A Jones, Emily W. Sun, Alyce M. Martin, Damien J. Keating. The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020.125:10.57-76. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105776.

26. Lowy PH, Keighley G, Cohen NS. Stimulation by serotonin of erythropoietin-dependent erythropoiesis in mice. *Br J Haematol*. 1970;19 (6):711-8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1970.tb07016.x.

27. Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine/paracrine loop. *Developmental cell*. 2004. 6(2):193-203. DOI: 10.1016/s1534-5807(04)00022-x.

28. Ni W, Geddes TJ, Priestley JR. The existence of a local 5-hydroxytryptaminergic system in peripheral arteries. *British journal of pharmacology*. 2008.154(3):663-674. DOI: 10.1038/bjp.2008.111.

29. Niello M, Gradisch R, Loland CJ, Stockner T, Sitte HH. Allosteric modulation of neurotransmitter transporters as a therapeutic strategy. *Trends Pharm Sci*. 2020; 41(7):446-463. DOI: 10.1016/j.tips.2020.04.006.

30. Noveck RJ, Fisher JW. Erythropoietic effects of 5-hydroxytryptamine. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1971; 138(1):103-7. DOI: 10.3181/00379727-138-35840.

31. Oostland M, van Hooft JA. The role of serotonin in cerebellar development. *Neuroscience*. 2013; 248:201-212. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.029.

32. Pasvol TJ, Horsfall L, Bloom S. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(7):e036584. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036584.

33. Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS biology*. 2009. 7(10):e1000229. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000229.

34. Skurikhin EG, Dygai AM, Suslov NI. Role of the central nervous system in hemopoiesis regulation during experimental neuroses. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2001;131(1):33-7. DOI: 10.1023/a:1017522411119.

35. Spohn SN, Mawe GM. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling - the gut and beyond. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2017; 14(7):412-420. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.51.
36. Steidl U, Bork S, Schaub S. Primary human CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells express functionally active receptors of neuromediators. *Blood*. 2004;104(1):81-88. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0373.
37. Stunes AK, Reseland JE, Hauso O. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(6):551-558. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01378.x.
38. Tecchio C, Micheletti A, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. (angl.). *Frontiers In Immunology*. 2014;5:508-8. doi:10.3389/fimmu.2014.00508.
39. Urban CF, Ermert D, Schmid M. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathogens*. 2009;10. DOI:10.1371/journal.ppat.1000639.
40. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/serotonin-adipate>.
41. Weinerman B, Maxwell I, Hryniuk W. Intermittent cyclophosphamide treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Can Med Assoc J*. 1974; 111(10):1100-1102. PMID: 4473260.
42. Yang M, Srikiatkachorn A, Anthony M, Chong BH. Serotonin stimulates megakaryocytopoiesis via the 5-HT2 receptor. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(2):127-133. DOI: 10.1097/00001721-199603000-00004.
43. Yang M, Srikiatkachorn A, Anthony M, Chesterman CN, B.H. Chong. Serotonin uptake, storage and metabolism in megakaryoblasts. *International journal of hematology*. 1996;63(2):137-142.
44. Yang M, Li K, Ng PC. Promoting effects of serotonin on hematopoiesis: ex vivo expansion of cord blood CD34+ stem/progenitor cells, proliferation of bone marrow stromal cells, and antiapoptosis. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2007;25(7):1800-6. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0048.

---

**Библиографическая ссылка:**

Александрович Н.В., Скупневский С.В. Изучение гематопротекторных свойств серотонина адипината в эксперименте на крысах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №3. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-3/3-4.pdf> (дата обращения: 31.05.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-3-3-4. EDN DWHCDP \*

**Bibliographic reference:**

Aleksandrovich NV, Skupnevsky SV. Izuchenie gematoprotektoynykh svojstv serotoninina adipinata v jeksperimente na kryсах [Study of haematoprotective properties of serotonin adipinate in a rat experiment]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2024 [cited 2024 May 31];3 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-3/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-3-3-4. EDN DWHCDP

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-3/e2024-3.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY