

УДК 612.171, 612.146

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-104-113

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС С МОДЕЛЬЮ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО РИНИТА

А.В. Безбрызгов¹, Р.Р. Нигматуллина¹, Г.Ф. Абзалетдинова¹, Е.С. Иванова²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;

² ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», г. Казань, Россия

Интраназальные адреномиметики при длительном применении приводят к медикаментозному риниту.

Цель. Исследование влияния серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита.

Материалы и методы. Объектом исследования выступили неполовозрелые крысы обоего пола линии «Вистар» в возрасте от 49 до 70 дней. Изучение влияния серотонина на сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ) проводили на разработанной нами модели медикаментозного ринита у неполовозрелых крыс. Тензометрическим методом оценивали влияние повышающихся концентраций серотонина (0,1; 1,0; 10,0 мкмоль) на сократимость миокарда 2-месячных крысят после 7- и 28-дневного интраназального введения альфа-адреномиметика називина в суточной дозе 9 мкг/100 г.

Результаты. Установлено снижение силы сокращения миокарда ЛЖ у крысят в модели медикаментозного ринита после 28 дней интраназального введения називина. Серотонин в концентрациях 0,1, 1,0 и 10,0 мкмоль вызывает увеличение силы сокращения миокарда ЛЖ у крысят с медикаментозным ринитом. Однако у крысят с введением називина в течение 7 дней реакции слабее, а в модели с 28-дневным введением – сильнее по сравнению с контрольными животными. Длительность сокращения и расслабления миокарда ЛЖ у крысят с введением називина в течение 7 дней уменьшается, а у крысят с введением називина в течение 28 дней увеличивается под влиянием серотонина в концентрациях 0,1 мкмоль, 1,0 и 10,0 мкмоль по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Выводы. Сила сокращения миокарда левого желудочка у крысят в модели медикаментозного ринита снижена по сравнению с контролем. Серотонин повышает силу сокращения и увеличивает время расслабления миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс по сравнению с контролем.

Ключевые слова: серотонин, модель медикаментозного ринита, неполовозрелые крысы, сила сокращения, временные параметры сокращения, левый желудочек.

Введение. Интраназальные адреномиметики (ИА) применяются во время простудных заболеваний, когда возникает выраженный отек слизистой носа [1, 2]. ИА относятся к селективным α -адреномиметикам смешанного типа. Терапевтический эффект ИА развивается в течение 4–5 дней от начала лечения [3]. Важно обратить внимание на изменение адренорецепторов (АР) при действии ИА [4]. При длительном применении ИА (более 10 дней) развивается десенситизация АР, снижается реакция альфа-адренорецепторов, что приводит к повторному выраженному отеку и застою в слизистой оболочке носа [1, 5].

Десенситизация альфа-АР и интерстициальный отек (подслизистой основы), который развивается из-за изменения проницаемости сосудов, длительного сокращения артериол, приводят к дистрофическим изменениям слизистой оболочки [5, 6]. Механизм десенситизации при медикаментозном рините (МР) включает уменьшение количества АР на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, нарушение связи с G-белком и развитие тахифилаксии [3, 7]. К медикаментозному риниту приводит ежедневное использование препарата ИА более 7 дней [5]. Длительность заболевания МР зависит от приема препара-

тов (от 1 мес. до несколько лет [6]), распространенность ринита, вызванного приемом лекарств, достигает 1 % [8]. Медикаментозный ринит чаще развивается у пациентов с вазомоторным (ВР) и аллергическим ринитом (АР) [7, 9].

Известно, что рецепторы, действующие через G-белок, могут связываться с другими сайтами, отличающимися от эндогенного [10]. Например, с G-белком взаимодействуют альфа- и бета-адренергические и серотониновые рецепторы (СР) [11]. Следовательно, G-белок при воздействии на него с разных рецепторов может дать схожие физиологические эффекты [12, 13]. Описаны следующие побочные эффекты ИА, которые можно разделить на местные и общие. Местные включают тахифилаксию и синдром зависимости; общие – бессонницу, повышение артериального давления, тахикардию [3]. Ряд авторов предполагает, что механизм активации, вызванный ИА, через схожие вторичные посредники влияет на АР и серотониновые рецепторы [14].

Артериальная гипертония в детском возрасте считается часто встречающимся заболеванием [15]. Ее классифицируют на два вида: первичную и вторичную [15]. Особенный интерес вызывает влияние ИА на сердечно-сосудистую систему. У пациентов на фоне приема ИА увеличивается риск развития сердечной недостаточности с уменьшением сократимости миокарда [3]. В патогенезе МР сердце является органом-мишенью.

Описан метод моделирования МР на взрослых крысах. Авторами показаны морфологические изменения слизистой на 28-й день интраназального введения нафтизина: уменьшение ресничек и дилатированные сосуды, заполненные кровью [16]. Установлено, что в детском возрасте чаще развиваются побочные эффекты применения ИА [17]. Отсутствуют исследования влияния на миокард длительного интраназального введения альфа-адреномиметиков у подростков.

Цель исследования. Изучение влияния серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита.

Материалы и методы. Объектом исследования стали неполовозрелые крысы обоего пола линии «Вистар» в возрасте от 49 до 70 дней, вес на момент начала эксперимента варьировал в диапазоне 100–150 г.

Животные содержались в стандартизированных условиях вивария. Крысы были разделены на 4 группы: две контрольные и две основные. В основных группах животным капали називин в дозе 3 мкг/100 г в нос по капле 3 раза в день (суточная доза 9 мкг/100 г) в течение 7 (группа Н₁) и 28 дней (группа Н₂). В контрольных группах крысам в нос капали физиологический раствор в том же объеме и те же дни (группы К₁ и К₂). Проводили исследование инотропной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) на тензометрической установке PowerLab (AD Instruments, Австралия).

Сократимость миокарда в эксперименте *in vitro* изучали на полосках миокарда левого желудочка. Серотонина тартрат (Sigma, 5-НТ) использовали в концентрациях 0,1, 1,0 и 10,0 мкмоль. Для введения крысы в наркоз использовали 25 % раствор Urethane (Sigma) в дозе 800 мг/кг внутривенно.

В ходе тензометрии полоску миокарда фиксировали на крючок между двумя электродами к датчику силы MLT 050/D (AD Instruments, Австралия) на 4-канальной установке PowerLab (AD Instruments, Австралия). Используя программу AcqKnowledge, записывали исходные данные после 30–40 мин работы. Далее в течение 20 мин регистрировали изменение сократимости миокарда ЛЖ при введении 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль. Аналогично проводили регистрацию сократимости миокарда при введении 5-НТ в концентрациях 1,0 и 10,0 мкмоль. Из данных тензометрического исследования получали амплитудно-временные характеристики сокращения миокарда ЛЖ. Рассчитывали реакцию инотропной функции миокарда ЛЖ в процентах от исходных показателей.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Нормальное распределение признака констатировали при $p > 0,05$ (тест Шапиро – Уилка). При нормальном распределении при-

знака рассчитывали среднюю арифметическую (M, Mean), 95 % и 99 % доверительный интервалы (CI). Достоверность различий между группами рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали (табл. 1), что исходные ве-

личины силы сокращения миокарда ЛЖ у крысят в модели медикаментозного ринита с введением називина в течение 7 дней и в контрольной группе не различаются. Однако при введении називина в течение 28 дней установлено статически значимое снижение силы сокращения миокарда ЛЖ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 1

Table 1

Влияние серотонина на силу сокращения миокарда левого желудочка
The effect of serotonin on the contractile force of the left ventricular myocardium

Концентрация Concentration	Сила сокращения, мг Contractile force, mg			
	H ₁ (n=11)	K ₁ (n=11)	H ₂ (n=11)	K ₂ (n=11)
Исходные значения Baseline	27,98±2,81	26,61±0,98	20,05±1,51 ^{&}	24,27±1,01
0,1 мкмоль 0,1 μM	40,31±1,92**	40,58±2,13**	32,68±2,43*	34,70±2,38*
1,0 мкмоль 1,0 μM	53,71±5,23**	58,74±3,31**	49,42±3,24**	50,98±2,89**
10,0 мкмоль 10,0 μM	70,74±6,85**	77,72±4,56**	67,40±3,43**	68,05±3,32**

Примечание. Здесь и далее: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – статистически значимые отличия от исходных значений; & – статистически значимые различия между экспериментальной и контрольной группами.

Note. Hereinafter: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – the differences are statistically significant compared with the baseline; & – the differences are statistically significant compared with the control; H₁ – drug-induced rhinitis model (nasivin, 7-day intranasal administration); K₁ – control (saline solution, 7-day intranasal administration); H₂ – drug-induced rhinitis model (nasivin, 28-day intranasal administration); K₂ – control (saline solution, 28-day intranasal administration).

Установлено, что у крысят группы H₁ при введении 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль сила сокращения миокарда ЛЖ увеличивается с 27,98 мг до 40,31 мг ($p < 0,001$) и по мере роста концентрации сила сокращения растет, достигая 70,74 мг ($p < 0,001$). В группе H₂ также зафиксировано увеличение силы сокращения миокарда ЛЖ в ответ на воздействие 5-НТ в концентрациях 0,1; 1,0 и 10,0 мкмоль (табл. 1).

Выразив реакцию силы сокращения ЛЖ на 5-НТ в процентах, мы установили, что в основной группе H₁ при введении 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль она составляет 44,07 %, а в контроле – 55,2 % ($p < 0,05$), т.е. выявлено

ее дозозависимое увеличение (табл. 2). В основной группе H₂ в ответ на действие 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль реакция была выше на 25,68 %, чем в контроле ($p < 0,05$), а при введении 5-НТ в концентрациях 1,0 и 10,0 мкмоль – на 44,74 % и 66,87 % ($p < 0,001$). Следовательно, у крысят основной группы, которым интраназально вводили називин в течение 28 дней, 5-НТ увеличивает силу сокращения миокарда ЛЖ; кроме того, реакция миокарда ЛЖ на 5-НТ у крысят с МР выше, чем в контроле. Сравнив реакцию силы сокращения миокарда ЛЖ в обеих основных группах, мы установили, что реакция на 5-НТ в группе H₂ была статически значимо выраженнее по сравнению с

H_1 при всех изученных концентрациях: при 54,52 %, при 10,0 мкмоль – на 83,34 % ($p < 0,05$, 0,1 мкмоль – на 18,93 %, при 1,0 мкмоль – на табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Реакция силы сокращения миокарда левого желудочка на серотонин

Left ventricular myocardial contractility response to serotonin

Концентрация Concentration	Реакция силы сокращения, % Reaction of the contractile force, %			
	H_1 (n=11)	K_1 (n=11)	H_2 (n=11)	K_2 (n=11)
0,1 мкмоль 0,1 μ M	44,07 $\pm$ 3,10 ^{&}	52,50 $\pm$ 2,81	62,99 $\pm$ 8,50 ^{&, &&}	37,32 $\pm$ 5,18
1,0 мкмоль 1,0 μ M	91,96 $\pm$ 8,90 ^{&}	120,74 $\pm$ 7,31	146,48 $\pm$ 12,48 ^{&, &&}	101,74 $\pm$ 9,12
10,0 мкмоль 10,0 μ M	152,82 $\pm$ 12,16 ^{&}	192,07 $\pm$ 14,98	236,16 $\pm$ 15,40 ^{&, &&}	169,05 $\pm$ 15,32

Примечание. Здесь и далее: ^{&&} – статистически значимые различия между экспериментальными группами.

Note. Hereinafter: ^{&&} – the differences are statistically significant between experimental groups.

Установлено, что исходные показатели времени сокращения (T_c) не отличаются в обеих экспериментальных группах (H_1 и H_2) по сравнению с контрольными (K_1 и K_2). При этом T_c миокарда ЛЖ дозозависимо уменьшается под влиянием 5-НТ по сравнению с ис-

ходным временем (табл. 3). Межгрупповые различия выявлены только при концентрации 5-НТ, равной 1,0 мкмоль, когда этот показатель значимо меньше в обеих экспериментальных группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 3

Table 3

Влияние серотонина на длительность сокращения миокарда левого желудочка

The effect of serotonin on the duration of the left ventricular myocardium contraction

Концентрация Concentration	Время сокращения (T_c), с Contraction time (T_c), sec.			
	H_1 (n=11)	K_1 (n=11)	H_2 (n=11)	K_2 (n=11)
Исходные значения Baseline	0,145 $\pm$ 0,002	0,144 $\pm$ 0,001	0,144 $\pm$ 0,002	0,143 $\pm$ 0,002
0,1 мкмоль 0,1 μ M	0,138 $\pm$ 0,02*	0,139 $\pm$ 0,001**	0,137 $\pm$ 0,002*	0,139 $\pm$ 0,002*
1,0 мкмоль 1,0 μ M	0,132 $\pm$ 0,01**, &	0,137 $\pm$ 0,001**	0,133 $\pm$ 0,001**, &	0,136 $\pm$ 0,001**
10,0 мкмоль 10,0 μ M	0,128 $\pm$ 0,01**	0,131 $\pm$ 0,002**	0,130 $\pm$ 0,001**	0,130 $\pm$ 0,001**

Также результаты исследования показали (табл. 4), что исходные величины времени

расслабления (T_p) миокарда ЛЖ не различаются у крысят групп H_1 и K_1 . Однако в группе

H₂ выявлено увеличение исходных значений Тр на 0,147 с по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Миокард ЛЖ крысят под влиянием

5-НТ в концентрациях 0,1, 1,0 мкмоль расслабляется медленнее, чем в контроле, на 23,6 % и 21,3 % соответственно.

Таблица 4

Table 4

Влияние серотонина на длительность расслабления миокарда левого желудочка

The effect of serotonin on the duration of the left ventricular myocardium relaxation

Концентрация Concentration	Длительность расслабления (Тр), с Relaxation time (Tr), sec.			
	H ₁ (n=11)	K ₁ (n=11)	H ₂ (n=11)	K ₂ (n=11)
Исходные значения Baseline	0,384±0,008	0,415±0,020	0,564±0,020 ^{&&}	0,417±0,024
0,1 мкмоль 0,1μM	0,369±0,016	0,401±0,010	0,539±0,021 ^{&&}	0,412±0,010
1,0 мкмоль 1,0μM	0,348±0,015	0,375±0,005*	0,479±0,019 ^{*&&}	0,377±0,005*
10,0 мкмоль 10,0 μM	0,345±0,014*	0,356±0,009*	0,390±0,008 ^{***&}	0,357±0,009*

Таким образом, у неполовозрелых крысят выявлено уменьшение силы сокращения миокарда левого желудочка, увеличение реакции силы сокращения и времени расслабления на повышающиеся концентрации серотонина.

Во время использования деконгестантов для устранения дискомфорта (отежности носа, нарушения носового дыхания) пациенты превышают терапевтическую дозу ИА, которые парентеральным путем попадают в желудочно-кишечный тракт и путем резорбции всасываются в желудке и оказывают системное действие на организм пациента [18]. Адреномиметики из-за действия на адренорецепторы влияют на чувствительность других моноаминергических (серотониновых) рецепторов, уменьшая численность адренорецепторов, серотониновых рецепторов слизистой носа, миокарда левого желудочка [3, 7].

Уменьшение сократимости миокарда ЛЖ у неполовозрелых крыс при действии серотонина отражает снижение чувствительности серотониновых рецепторов [14]. В первые 7 дней применения називина интраназально не происходит достоверных изменений в сократимости миокарда ЛЖ у неполовозрелых крыс. Наиболее выраженные изменения развиваются к 28-му дню [16]. В основной группе

на 28-й день уменьшается сила и удлиняется время сокращения миокарда ЛЖ.

Серотониновые и адренергические рецепторы взаимодействуют через ИТФ и ДАГ (диацилглицерин активирует каналы TRPC3 и TRPC6). При длительном воздействии на рецепторы происходит уменьшение их количества – десенсибилизация. При временной невосприимчивости клетки к разным агентам развивается гетерологичная десенсибилизация [19].

Десенсибилизация вторичных посредников ДАГ связана с притоком Ca²⁺. Межгрупповые различия по Тс выявлены только при концентрации 5-НТ, равной 1,0 мкмоль: показатель значимо меньше в обеих экспериментальных группах H₁ и H₂ по сравнению с контролем – на 0,005 с и 0,003 с соответственно ($p < 0,05$). Тр миокарда ЛЖ в H₂ дозозависимо увеличивается по сравнению с H₁ под влиянием 5-НТ: в исходных концентрациях, при 0,1, 1,0 мкмоль на 31,9, 31,5, 27,3 % (0,18 с, 0,17 с, 0,13 с) соответственно (табл. 4).

Десенсибилизация ДАГ происходит через локальную сигмосому, состоящую из ДАГ, ДСКу (диацилглицеринкиназа γ преобразует диацилглицерин (DG) в фосфатидную кислоту (PA) и косвенно регулирует активность РКСγ), ДАГ-киназы, РКСу (протеинкиназа Сγ

приводит к фосфорилированию и десенситизации активного канала TRPC3 и фосфорилированию и активации DGK γ). Изоформа активного PKC γ создает эффект десенситизации и фосфорилирования канала TRPC3 путем отрицательной обратной связи. При постоянной активации TRPC3 происходит активация ДСК α и PKC γ с фосфорилированием ДАГ [20].

Заключение. Сила сокращения миокарда левого желудочка у крысят в модели медикаментозного ринита снижена по сравнению с

контролем. Серотонин повышает силу сокращения и увеличивает время расслабления миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита по сравнению с контролем.

Влияние деконгестантов на сократимость миокарда левого желудочка и чувствительность серотониновых рецепторов приоткрывает механизм их побочных действий на сердечно-сосудистую систему.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417 (URL: <https://rscf.ru/project/23-15-00417>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Безбрыззов А.В., Нигматуллина Р.Р.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Безбрыззов А.В.,

Нигматуллина Р.Р., Абзалетдинова Г.Ф., Иванова Е.С.

Статистическая обработка данных: Безбрыззов А.В., Абзалетдинова Г.Ф.

Анализ и интерпретация данных: Безбрыззов А.В., Нигматуллина Р.Р.

Написание и редактирование текста: Безбрыззов А.В., Нигматуллина Р.Р.

Литература

1. Liva G., Karatzanis A., Prokopakis E. Review of rhinitis: Classification, types, pathophysiology. J Clin Med. 2021; 10 (14): 3183.
2. Akhsanuddin S., Povolotsky R., Tayab R., Nasser V., Barinsky G.L., Grube J.G., Paskhover B. Adverse events associated with intranasal sprays: an analysis of the database of the Food and Drug Administration and a literature review. Ann OtolRinolLaryngol. 2021; 130 (11): 1292–1301. DOI: 10.1177/00034894211007222.
3. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. Вестник оториноларингологии. 2020; 85 (3): 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>.
4. Tahmasbi T., Raisi A., Zakian A., Haldari M. Comparison of the effects of intravenous injection and intranasal spraying of detomidine in sheep. Vet Med Sci. 2023; 9 (1): 353–362. DOI: 10.1002/vms3.1023.
5. Alromaih S., Alsagaf L., Aloraini N., Alrashid A., Alroki A., Alulah M., Alsaleh S., Alhawassi T. Drug-induced rhinitis: a narrative review. Ear Nose Throat J. 2022: 1455613221141214. DOI: 10.1177/01455613221141214.
6. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит – предотвратимое заболевание. Медицинский Совет. 2019; 20: 27–30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-27-30>.
7. Daikevich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Dinakar S., Ellis A.K., Feingold I., Golden D.B., Greenhout M.J., Hagan J.B., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Larenas-Linnemann D.S., Lieberman J.A., Meltzer E.O., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Shaw J.L., Stephen G.K., Stukus D.R., Wang J.; Editor-in-chief(s): Dykevich M.S., Wallace D.V.; Joint Task Force on Practical Parameters: Dinakar S., Ellis A.K., Golden D.B., Greenhout M.J., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Lieberman J.A., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Stukus D.R., Wang J.; Members of the working group: Daikevich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Feingold I., Hagan J.B., Larenas-Linnemann D.S., Meltzer E.O., Shaw J.L., Stephen G.K. Rhinitis 2020: A practice parameter update. J Allergy ClinImmunol. 2020; 146 (4): 721–767. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.007.

8. Avdeeva K., Fokkens W., Segboer C., Reitsma S. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study. *Allergy*. 2022; 77 (7): 2163–2174.
9. Agnihotri N., McGrath K. Allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proce*. 2019; 40 (6): 376–379.
10. Одношвикина Ю.Г., Петров А.М. Роль нейро-кардиального соединения в симпатической регуляции сердца. *Росс. физиол. журнал имени И.М. Сеченова*. 2021; 107 (4-5): 474–491.
11. Поздеева М. Адреналин и компания. Катренстиль. Фармакология. 2020; 196. URL: https://www.katrenstyle.ru/pharmacy/adrenalin_i_kompaniya (дата обращения: 18.09.2024).
12. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022; 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-effekty-serotonina-obzornaya-statya> (дата обращения: 16.05.2024).
13. Massink A., Amelia T., Karamychev A., Izerman A. Allosteric modulation of receptors conjugated with G-protein, amiloride and its derivatives. Prospects for drug discovery? *Med Res Rev*. 2020; 40 (2): 683–708. DOI: 10.1002/MED.21633.
14. Недорезова Р.С., Гарипов Т.В., Нигматуллина Р.Р. Влияние блокаторов кальциевых каналов дантролена и метоксиверапамила на инотропную функцию миокарда крыс с измененным уровнем серотонина. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана*. 2019; 240 (4): 123–127.
15. S. Machado I.B., Tofanelli M.R., Saldana da Silva A.A., Simoines E. Silva A.K. Factors associated with primary hypertension in pediatric patients: actual. *Curr Pediatr Rev*. 2021; 17 (1): 15–37. DOI: 10.2174/1573396317999210111200222.
16. Турсунов Р.М. Заречнова Н.Н. Исследование воздействия деконгестанта (нафтизина) на морфологию слизистой оболочки носа крыс. *Вестник КРСУ*. 2012; 12 (2): 162–165.
17. Macmillan A.J., Fung K.M., Edafe O. Safety of topical application of nasal decongestants and vasoconstrictors in pediatric nasal surgery - a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022; 153: 111010. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.111010.
18. Bing R.J. Congenital heart disease. An introduction and classification. *Am j. med*. 1952; 12: 77–96.
19. Fazio A., Evangelisti S., Cappellini A., Mongiorgi S., Koofi F.D., Neri I., Marvi M.W., Russo M., Gigo A., Manzoli L., Fiume R., Ratti S. Emerging roles of phospholipase C beta isoenzymes as potential biomarkers in heart disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17): 13096. DOI: 10.3390/ijms241713096.
20. Aslam N., Alvey F. The activity of the TRPC3 channel and the viability of Purkinje neurons can be regulated by the local signalosome. *Frontmolebiosci*. 2022; 9: 818682. DOI: 10.3389/fmolb.2022.818682.

Поступила в редакцию 20.12.2024; принята 21.02.2025.

Авторский коллектив

Безбрызгов Алексей Викторович – аспирант кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: dantor@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2670-1385>.

Нигматуллина Разина Рамазановна – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Абзалетдинова Гульназ Фандасовна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: gulnaz.abzaletdinova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1824-0677>.

Иванова Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма». 420138, Россия, г. Казань, тер. Деревня Универсиады, 35; e-mail: iiivanova1995@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2828-8440>.

Образец цитирования

Безбрызгов А.В., Нигматуллина Р.Р., Абзалетдинова Г.Ф., Иванова Е.С. Влияние серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс с моделью медикаментозного ринита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-104-113.

THE EFFECT OF SEROTONIN ON LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN IMMATURE RAT MODEL FOR DRUG-INDUCED RHINITIS

A.V. Bezbyrazov¹, R.R. Nigmatullina¹, G.F. Abzaletdinova¹, E.S. Ivanova²

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

² Volga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism, Kazan, Russia

Chronic administration of intranasal adrenergic agonists causes to drug-induced rhinitis.

Objective. The aim of the study is to analyze the effect of serotonin on left ventricular myocardial contractility in immature rat model for drug-induced rhinitis.

Materials and Methods. Immature Wistar male and female rats aged 49 to 70 days were the object of the study. The effect of serotonin on the left ventricular (LV) myocardium contractility was studied on our own immature rat model for drug-induced rhinitis. The strain gauge method was used to evaluate the effect of increasing serotonin concentrations (0.1; 1.0; 10.0 μmol) on myocardium contractility in 2-month-old rats after 7- and 28-day intranasal administration of the alpha-adrenergic agonist Nazivin at a daily dose of 9 $\mu\text{g}/100\text{ g}$.

Results. We observed a decrease in the contractile force of LV myocardium in young rats in the drug-induced rhinitis model after 28-day intranasal nasivin administration. Serotonin at concentrations of 0.1, 1.0 and 10.0 μmol increases the contractile force of LV myocardium in young rats with drug-induced rhinitis. However, the reactions are weaker in young rats with 7-day nasivin administration, and in the 28-day nasivin administration model, they are stronger compared with the control animals. The duration of LV myocardial contraction and relaxation in young rats with 7-days nasivin administration decreases, and in young rats with 28-day nasivin administration it increases under the influence of serotonin at concentrations of 0.1 μmol , 1.0 and 10.0 μmol compared to the control ($p < 0.05$).

Conclusions. The contractile force of LV myocardium in rats in the drug-induced rhinitis model is reduced compared to the control. Serotonin increases the contractile force and relaxation time of the LV myocardium in immature rats compared to the control.

Key words: serotonin, drug-induced rhinitis model, immature rats, contractile force, contraction time parameters, left ventricle.

The study was supported by Russian Science Foundation, grant No. 23-15-00417 (Available at: <https://rscf.ru/project/23-15-00417>).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R.

Literature search, participation in the study, data processing: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R., Abzaletdinova G.F., Ivanova E.S.

Statistical data processing: Bezbyrazov A.V., Abzaletdinova G.F.

Data analysis and interpretation: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R.

Text writing and editing: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R.

References

1. Liva G., Karatzanis A., Prokopakis E. Review of rhinitis: Classification, types, pathophysiology. *J Clin Med*. 2021; 10 (14): 3183.

2. Akhsanuddin S., Povolotsky R., Tayab R., Nasser V., Barinsky G.L., Grube J.G., Paskhover B. Adverse events associated with intranasal sprays: an analysis of the database of the Food and Drug Administration and a literature review. *Ann OtolRinolLaryngol.* 2021; 130 (11): 1292–1301. DOI: 10.1177/00034894211007222.
3. Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Yu. Lekarstvenno-indutsirovanny rinit [Drug-induced rhinitis]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2020; 85 (3): 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175> (in Russian).
4. Tahmasbi T., Raisi A., Zakian A., Haldari M. Comparison of the effects of intravenous injection and intranasal spraying of detomidine in sheep. *Vet Med Sci.* 2023; 9 (1): 353–362. DOI: 10.1002/vms3.1023.
5. Alromaih S., Alsagaf L., Aloraini N., Alrashid A., Alroki A., Alulah M., Alsaleh S., Alhawassi T. Drug-induced rhinitis: a narrative review. *Ear Nose Throat J.* 2022; 1455613221141214. DOI: 10.1177/01455613221141214.
6. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musaev K.M., Karasov A.B. Medikamentoyny rinit – predotvratimoe zabolevanie [Rhinitis medicamentosa – preventable disease]. *Meditsinskiy Sovet.* 2019; 20: 27–30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-27-30> (in Russian).
7. Daikevich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Dinakar S., Ellis A.K., Feingold I., Golden D.B., Greenhout M.J., Hagan J.B., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Larenas-Linnemann D.S., Lieberman J.A., Meltzer E.O., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Shaw J.L., Stephen G.K., Stukus D.R., Wang J.; Editor-in-chief(s): Dykevich M.S., Wallace D.V.; Joint Task Force on Practical Parameters: Dinakar S., Ellis A.K., Golden D.B., Greenhout M.J., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Lieberman J.A., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Stukus D.R., Wang J.; Members of the working group: Daikevich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Feingold I., Hagan J.B., Larenas-Linnemann D.S., Meltzer E.O., Shaw J.L., Stephen G.K. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (4): 721–767. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.007.
8. Avdeeva K., Fokkens W., Segboer C., Reitsma S. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study. *Allergy.* 2022; 77 (7): 2163–2174.
9. Agnihotri N., McGrath K. Allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proce.* 2019; 40 (6): 376–379.
10. Odnoshivkina Yu.G., Petrov A.M. Rol' neyro-kardial'nogo soedineniya v simpaticheskoy regulyatsii serdtsa [The role of neuro-cardiac junction in the sympathetic regulation of heart]. *Ross. fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2021; 107 (4-5): 474–491 (in Russian).
11. Pozdeeva M. Adrenalin i kompaniya [Adrenaline and company]. *Katrenstil'. Farmakologiya.* 2020; 196. Available at: https://www.katrenstyle.ru/pharmacy/adrenalin_i_kompaniya (assessed: September 18, 2024) (in Russian).
12. Karkusova M.D. Biologicheskie efekty serotonina (obzornaya stat'ya) [Biological effects of serotonin (review article)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2022; 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-effekty-serotonina-obzornaya-statya> (assessed: May 16, 2024) (in Russian).
13. Massink A., Amelia T., Karamychev A., Izerman A. Allosteric modulation of receptors conjugated with G-protein, amiloride and its derivatives. Prospects for drug discovery? *Med Res Rev.* 2020; 40 (2): 683–708. DOI: 10.1002/MED.21633.
14. Nedorezova R.S., Garipov T.V., Nigmatullina R.R. Vliyanie blokatorov kal'tsievykh kanalov dantrolena i metoksiverapamila na inotropnyuyu funktsiyu miokarda krysyat s izmenennym urovnem serotonina [Influence of dantrolene and methoxyverapamil calcium channel blockers on the inotropic function of the myocardium of rats with altered serotonin levels]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana.* 2019; 240 (4): 123–127 (in Russian).
15. S. Machado I.B., Tofanelli M.R., Saldana da Silva A.A., Simoes E., Silva A.K. Factors associated with primary hypertension in pediatric patients: actual. *Curr Pediatr Rev.* 2021; 17 (1): 15–37. DOI: 10.2174/1573396317999210111200222.
16. Tursunov P.M., Zarechnova H.H. Issledovanie vozdeystviya dekonjestanta (naftizina) na morfologiyu slizistoy obolochki nosa krysa [Effect of decongestant (naphthyzine) on the morphology of the nasal mucosa in rats]. *Vestnik KRSU.* 2012; 12 (2): 162–165 (in Russian).

17. Macmillan A.J., Fung K.M., Edafe O. Safety of topical application of nasal decongestants and vasoconstrictors in pediatric nasal surgery – a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022; 153: 111010. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.111010.
18. Bing R.J. Congenital heart disease. An introduction and classification. *Am j. med.* 1952; 12: 77–96.
19. Fazio A., Evangelisti S., Cappellini A., Mongiorgi S., Koofi F.D., Neri I., Marvi M.W., Russo M., Gigo A., Manzoli L., Fiume R., Ratti S. Emerging roles of phospholipase C beta isoenzymes as potential biomarkers in heart disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (17): 13096. DOI: 10.3390/ijms241713096.
20. Aslam N., Alvey F. The activity of the TRPC3 channel and the viability of Purkinje neurons can be regulated by the local signalosome. *Frontmolebioski.* 2022; 9: 818682. DOI: 10.3389/fmolb.2022.818682.

Received December 20, 2024; accepted February 21, 2025.

Information about the authors

Bezbrayazov Aleksey Viktorovich, Postgraduate Student, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: dantor@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2670-1385>.

Nigmatullina Razina Ramazanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Abzaletdinova Gul'naz Fandasovna, Student, Department of Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: gulnaz.abzaletdinova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1824-0677>.

Ivanova Ekaterina Sergeevna, Postgraduate Student, Chair of Medical and Biological Disciplines, FVolga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism. 420138, Russia, Kazan, ter. Derevnya Universiady, 35; e-mail: iiivanova1995@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2828-8440>.

For citation

Bezbrayazov A.V., Nigmatullina R.R., Abzaletdinova G.F., Ivanova E.S. Vliyanie serotoninina na sokratimost' miokarda levogo zheludochka u nepolovozrelykh krys s model'yu medikamentoznogo rinita [The effect of serotonin on left ventricular myocardial contractility in immature rat model for drug-induced rhinitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-104-113 (in Russian).