

Концентрация серотонина в крови у детей при COVID-19

Л.Р. Хуснутдинова, Д.И. Садыкова, Р.Р. Нигматуллина

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Blood serotonin concentration in children with COVID-19

L.R. Khusnutdinova, D.I. Sadykova, R.R. Nigmatullina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

При COVID-19 имеется риск развития тромботических осложнений. Серотонин известен как медиатор, играющий важную роль в патогенезе тромбообразования.

Цель. Изучить уровень серотонина и его метаболита в крови у детей при COVID-19.

Материал и методы. В исследовании участвовали 72 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет. Из них 43 пациента (средний возраст $11,2 \pm 4,8$ года) с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» без сопутствующей патологии составили основную группу, 29 здоровых детей (средний возраст $11,8 \pm 3,8$ года) — контрольную группу. Концентрацию серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в крови определяли при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием. Для определения степени тяжести поражения легких использовали данные компьютерной томографии.

Результаты. В нашем исследовании при COVID-19 у детей в возрасте от 3 до 17 лет уровень серотонина и его метаболита значительно выше по сравнению с контролем. Концентрация серотонина в плазме крови в основной группе в 20–30 раз выше по сравнению с одновозрастным контролем. Соотношение 5-гидроксииндолуксусная кислота/серотонин у детей с COVID-19 значительно ниже, чем в контрольной группе. При сравнении уровня серотонина и 5-ГИУК у детей с COVID-19 в зависимости от степени поражения легких не выявлено статистически значимых различий.

Заключение. Уровень серотонина и его метаболита в крови у детей с COVID-19 статистически значимо повышается, что может быть связано с гиперактивацией тромбоцитов при инфекции SARS-CoV2 и риском повышенного тромбообразования.

Ключевые слова: дети, серотонин, COVID-19, 5-ГИУК.

Для цитирования: Хуснутдинова Л.Р., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р. Концентрация серотонина в крови у детей при COVID-19. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 163–169. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–163–169

COVID-19 has a risk of thrombotic complications. Serotonin plays an important role in pathogenesis of thrombosis.

Purpose. To evaluate level of serotonin and its metabolite in the blood of children with COVID-19.

Methods. This study included 72 children aged 3 to 17 years. Of these, 43 patients (mean age 11.2 ± 4.8 years) diagnosed with COVID-19 without comorbidities made up the study group, 29 healthy children (mean age 11.8 ± 3.8 years) — the control group. Concentration of serotonin and its metabolite (5-HIAA) in the blood was determined using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Computed tomography data were used to determine severity of lung damage.

Results. In our study children with COVID-19 aged 3 to 17 years had significantly higher serotonin and its metabolite levels compared to the control group. Concentration of serotonin in plasma in main group was 20–30 times higher than in the same-age control. The 5-HIAA/serotonin ratio in children with COVID-19 is significantly lower than in the control group. Levels of serotonin and 5-HIAA in children with COVID-19 depending on the severity of CT-scan lung damage showed no significant differences.

Conclusion. Serotonin and its metabolite levels in plasma of children with COVID-19 is significantly increased. It may be related to platelet hyperactivation in SARS-CoV-2 infection and increased risk of thrombosis, which requires further research.

Key words: children, serotonin, COVID-19, 5-HIAA.

For citation: Khusnutdinova L.R., Sadykova D.I., Nigmatullina R.R. Blood serotonin concentration in children with COVID-19. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 163–169 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–163–169

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2),

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Хуснутдинова Лилия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–3676–2130
e-mail: husnutdinova-lil@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548

Нигматуллина Разина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4686–1231

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

возникла в городе Ухане в декабре 2019 г. и быстро распространилась по всему миру. По данным, полученным из различных стран, дети составляли примерно 1–2% от общего числа больных с подтвержденным COVID-19 [1]. Однако, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, на февраль 2022 г. заболеваемость среди детей составила около уже 18% [2]. По сравнению со взрослыми у большинства детей и подростков COVID-19 протекает с минимальными проявлениями либо бессимптомно. В то же время сообщалось о случаях смерти детей, а риск тяжелого течения и смерти выше у лиц с сопутствующими заболеваниями [1].

Инфекция SARS-CoV-2 связана с легочной эмболией, тромбозом глубоких вен и образованием микротромбов [3]. Исследования у взрослых выявили тромботическую микроангиопатию как потенциальную причину тяжелых проявлений COVID-19 [4]. У детей также встречаются тромботические осложнения. Частота тромбоза у госпитализированных детей составила 2,1% у больных COVID-19 с клиническими проявлениями по сравнению с 0,7% с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 [5]. Несколько исследовательских групп сообщили об увеличении активации и реактивности тромбоцитов при COVID-19 по сравнению со здоровым контролем [6, 7]. При этом предполагают, что гиперреактивность тромбоцитов может быть основной причиной тромбоза у пациентов с тяжелой формой COVID-19, что способствует развитию органной недостаточности и смерти.

Активированные тромбоциты высвобождают содержимое своих гранул, в том числе серотонин. Серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ) представляет собой промежуточный продукт метаболизма триптофана. Циркулирующий в крови серотонин синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника с помощью триптофангидроксилазы I [8]. Большая часть серотонина поглощается тромбоцитами при помощи мембранного переносчика (SERT — serotonin transporter). Тромбоциты служат резервуаром серотонина, хранят его в своих плотных гранулах в высоких концентрациях и высвобождают при активации [9, 10]. Серотонин участвует в реализации всех функций тромбоцитов. После активации тромбоциты выделяют 5-НТ, который может свободно связываться с серотониновыми рецепторами (5-гидрокситриптаминаминовыми рецепторами — 5-НТ_{2A}) в различных тканях. Серотонин, связываясь с рецептором 5-НТ_{2A} на тромбоцитах, приводит к их агрегации. Серотонин регулирует экспрессию молекул адгезии (P- и E-селектинов) на эндотелиальных клетках и активирует свертывание крови и адгезию нейтрофилов [11, 12]. Использованный серотонин либо быстро метаболизируется до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) под действием моноаминоксидазы и выводится почками, дает небольшой клинический эффект, но служит механизмом устранения высвобождаемого серотонина [8]. Избыток серотонина в плазме при COVID-19 может быть причиной многих легочных и внелегочных клинических проявлений и осложнений.

Цель настоящего исследования: изучить уровень серотонина и его метаболита в крови у детей при COVID-19.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе Детской республиканской клинической больницы в период с 1 мая по 30 октября 2020 г. В исследовании участвовали 72 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет. Из них

43 пациента (средний возраст $11,2 \pm 4,8$ года) составили основную группу, критериями включения в которую были диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19», отсутствие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, нервной систем и желудочно-кишечного тракта. Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливали в соответствии с Временными методическими рекомендациями, действующими на территории Российской Федерации [13]. Контрольную группу составили 29 здоровых детей (средний возраст $11,8 \pm 3,8$ года), не имеющих острой или хронической патологии, сопоставимых по полу и возрасту. Исследуемые группы были разделены на 3 возрастные подгруппы: от 3 до 7 лет, от 8 до 12 лет, от 13 до 17 лет. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Для определения содержания серотонина и 5-ГИУК в плазме крови использовали высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием (ВЭЖХ-ЭД). Кровь из локтевой вены (2 мл) собирали в пластиковые пробирки с 0,1% ЭДТА и 0,1% метабисульфита натрия, встряхивали и центрифугировали в течение 20 мин со скоростью 160g (1000 об/мин) при температуре 4°C. Полученную плазму замораживали и хранили до начала биохимических исследований при температуре -20°C .

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 2.4.5. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [*Q*₁; *Q*₃], категориальные данные — с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия *U* Манна—Уитни. Сравнение 3 групп и более осуществляли с помощью критерия Краскела—Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляцию между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Всем детям с COVID-19 выполнена компьютерная томография, в результате которой выявлено, что чаще встречается легкая степень поражения легких (табл. 1). При этом только в возрасте 13–17 лет встречается КТ4, а в возрасте старше 8 лет — КТ3 (табл. 2).

Таблица 1. Распределение детей с COVID-19 по степени поражения легких

Table 1. Distribution of children with COVID-19 according to severity of lung damage

Степень поражения легких по данным компьютерной томографии	Число детей (n=43)	
	абс.	%
КТ0	23	53,5
КТ1	11	25,5
КТ2	4	9,3
КТ3	3	7,0
КТ4	2	4,7

При анализе уровня серотонина и его метаболита было установлено, что дети основной группы имели достоверно большие концентрации как серотонина, так и его метаболита 5-ГИУК в сравнении с детьми контрольной группы (табл. 3). Соотношение 5-ГИУК и серотонина в крови в исследуемых группах также статистически значимо различались.

Нами проанализированы уровни серотонина, 5-ГИУК и соотношение 5-ГИУК и серотонина в зависимости от возраста детей (табл. 4). В соответствии с полученными данными в подгруппах 3–7 лет и 8–12 лет уровень серотонина в основной группе был выше, чем в контрольной, в 20 раз, а в старшей подгруппе (13–17 лет) — в 30 раз. Соотношение 5-ГИУК и серотонина достоверно снижалось при наличии у обследованных COVID-19 во всех возрастных группах.

При анализе изучаемых показателей у детей с COVID-19 в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии не выявлено статистически значимых различий. При поражении легких тяжелой степени (КТ3–4) отмечались низкие уровни серотонина и его метаболита.

Таблица 2. Степень поражения легких по данным компьютерной томографии в разных возрастных группах

Table 2. Severity of CT-scan lung damage according to age groups

Степень поражения легких при компьютерной томографии	Возрастная группа		
	3–7 лет (n=14)	8–12 лет (n=10)	13–17 лет (n=19)
КТ0, n (%)	6 (42,9)	4 (40,0)	13 (68,5)
КТ1, n (%)	6 (42,9)	3 (30,0)	2 (10,5)
КТ2, n (%)	2 (14,3)	2 (20,0)	0
КТ3, n (%)	0	1 (10,0)	2 (10,5)
КТ4, n (%)	0	0	2 (10,5)

лита 5-ГИУК по сравнению с таковыми при поражении легкой степени (КТ0–2), однако достоверных различий не выявлено (рис. 1 и 2).

При сравнении уровня тромбоцитов, фибриногена, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), ферритина в основной группе в зависимости от степени поражения легких статистически значимых различий не выявлено. При этом количество тромбоцитов было самым низким у детей с КТ3, а уровни фибриногена и ферритина имели тенденцию к повышению при увеличении степени тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии (рис. 3). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая статистически значимая связь количества тромбоцитов и концентрации 5-ГИУК ($\rho=0,308$; $p=0,045$).

Обсуждение

Нами впервые были исследованы уровень серотонина и его метаболита у детей с COVID-19. Существуют исследования по оценке уровня серотонина и его метаболита у взрослых пациентов с COVID-19. В исследовании Y. Zaid и соавт. (2021) [14] показано,

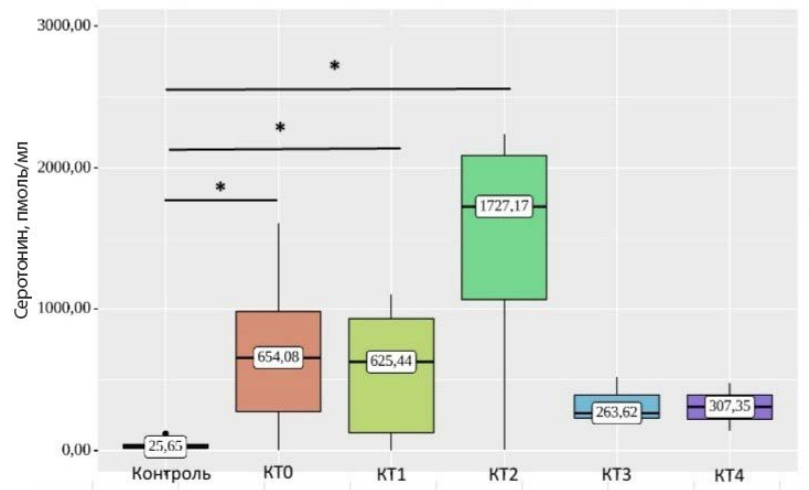


Рис. 1. Концентрация серотонина в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии при сравнении с контролем.

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Fig. 1. Serotonin level according to severity of CT-scan lung damage compared with control group.

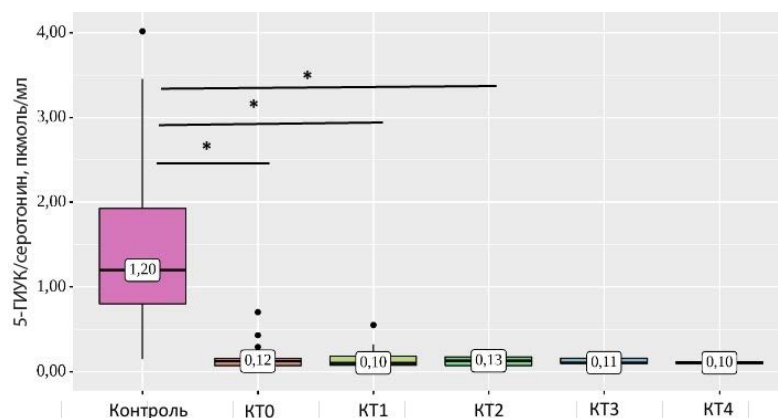


Рис. 2. Соотношения 5-ГИУК и серотонина в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии.

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Fig. 2. Ratio of 5-HIAA/serotonin according to severity of CT-scan lung damage

что плазма пациентов с COVID-19 содержит значительно более высокие, чем у здоровых, а также у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом без COVID-19, уровни серотонина. Исследование S. На и соавт. (2021) [15] также подтвердили, что у пациентов с COVID-19 уровни 5-НТ и 5-ГИУК в плазме были значительно повышены по сравнению с таковыми у здоровых людей. После разделения на группы по тяжести заболевания уровни 5-НТ и 5-ГИУК были выше по мере увеличения тяжести симптомов. В другом исследовании R. Soria-Castro и соавт. (2021) [16] показали, что уровень серотонина в сыворотке

пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 был ниже, чем у неинфицированных, при этом в большей степени был снижен при тяжелом течении COVID-19. Однако у всех участников этого исследования имелись симптомы, указывающие на COVID-19, но только те, у кого был положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2, считались инфицированными, тогда как пациенты с отрицательным ПЦР-тестом и респираторными симптомами были выбраны в качестве контрольной группы [16]. B. Shen и соавт. (2020) [17] в своем исследовании также выявили, что уровень серотонина снижается по мере увеличения тяжести COVID-19.

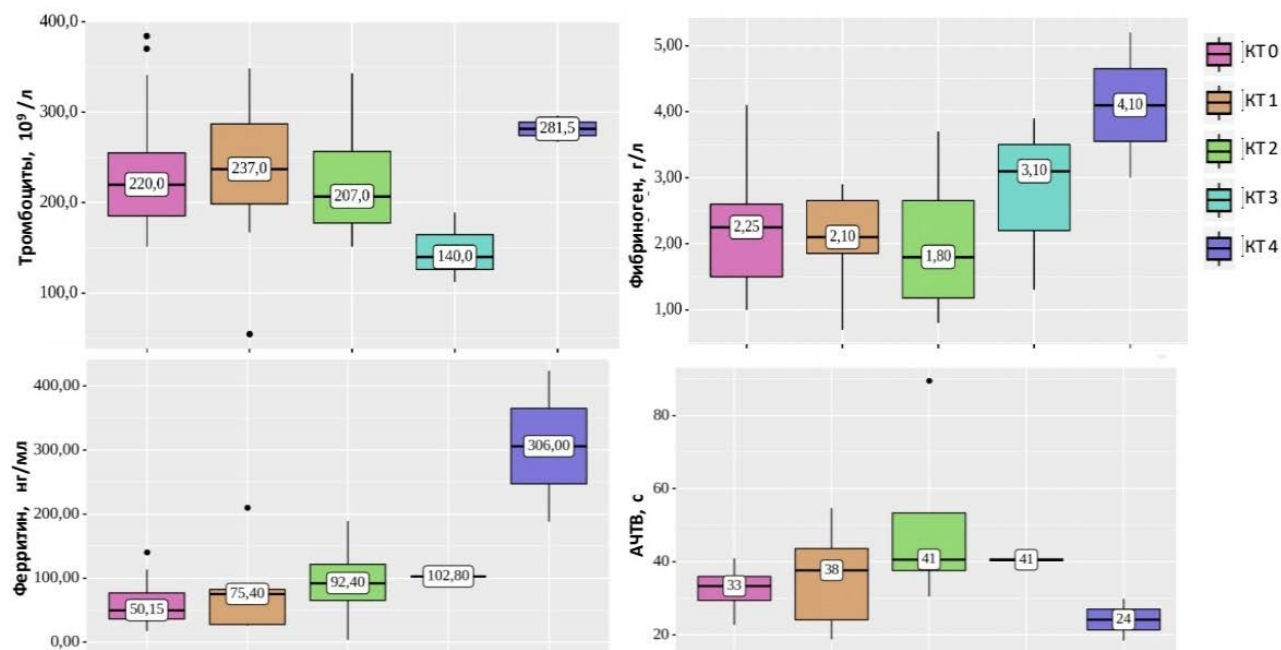


Рис. 3. Количество тромбоцитов, уровень фибриногена, ферритина и АЧТВ в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Fig. 3. Platelet count, fibrinogen, ferritin and APTT levels according to severity of CT-scan lung damage.

В нашем исследовании у детей в возрасте от 3 до 17 лет при наличии COVID-19 отмечается статистически значимое повышение уровня серотонина и его метаболита 5-ГИУК по сравнению с таковыми у здорового контроля. При этом при поражении легких КТЗ–4 уровень серотонина и его метаболита был ниже, чем при КТ0–2, однако выше, чем в контрольной группе. По данным многих исследований, при COVID-19 уровень тромбоцитов у больных с тяжелой степенью был ниже, чем при легких формах. Однако переливание тромбоцитарной массы при этом не требуется. В то же время уровень фибриногена был выше при более тяжелых течениях заболевания, что может свидетельствовать о состоянии гиперкоагуляции. Кроме того, фибриноген является белком острой фазы, который индуцируется интерлейкином-6 и связан с воспалительными реакциями [18].

Нами выявлено, что при увеличении степени поражения легких до данным компьютерной томографии имеется тенденция к увеличению уровня фибриногена и к укорочению АЧТВ, при этом низкое количество тромбоцитов встречалось только при КТЗ. По мере уменьшения количества тромбоцитов наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня 5-ГИУК. В.К. Manne и соавт. (2020) [6] показали, что у больных COVID-19 тром-

боциты гиперреактивны, имеют повышенную активность и способность к агрегации. Возможно, это связано с повышенным содержанием в плазме серотонина и, может быть, с дисфункцией мембранного переносчика SERT или нарушением его синтеза.

При активации тромбоцитов в ответ на повреждение эндотелия происходит выброс из их гранул серотонина, который повышает функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Серотонин может действовать как прокоагулянт, способствуя удержанию прокоагулянтных белков (фибриногена и тромбоспондина) на поверхности тромбоцита [12]. Кроме того, серотонин — общепризнанный медиатор спазма легочных сосудов. Он воздействует на сосуды легких, сужая гладкие мышцы как артериол, так и посткапиллярных венул [19]. Переносчик серотонина SERT экспрессируется в легочных и периферических кровеносных сосудах, а также в желудочно-кишечном тракте [8]. Известно, что легкие играют важную роль в физиологическом удалении циркулирующего серотонина через легочную SERT [20]. Исследования у детей с врожденными пороками сердца показали, что при наличии легочной артериальной гипертензии уровень SERT в тромбоцитах выше, чем пациентов без легочной гипертензии и у здорового контроля,

Таблица 3. Концентрация серотонина и 5-ГИУК в зависимости от наличия COVID-19

Table 3. Serotonin and 5-HIAA levels depending on the presence of COVID-19

Показатель, пмоль/мл	Контрольная группа (n=29)		Основная группа (n=43)		p
	Me	Q ₁ ; Q ₃	Me	Q ₁ ; Q ₃	
Серотонин	25,65	16,06; 43,41	637,87	192,72; 1105,86	<0,001
5-ГИУК	33,86	25,75; 42,74	78,25	17,20; 107,14	0,015
5-ГИУК/серотонин	1,20	0,80; 2,03	0,11	0,07; 0,16	<0,001

Таблица 4. Концентрация серотонина и 5-ГИУК в зависимости от возраста детей

Table 4. Serotonin and 5-HIAA levels according to children's age

Показатель, пмоль/мл	Контрольная группа		Основная группа		p
	Me	Q ₁ ; Q ₃	Me	Q ₁ ; Q ₃	
3–7 лет (n=4)			3–7 лет (n=14)		
Серотонин	41,87	35,59; 44,31	832,93	190,35; 1187,80	0,034
5-ГИУК	51,67	36,83; 64,52	80,17	19,24; 137,44	0,595
5-ГИУК/серотонин	1,36	1,26; 1,40	0,11	0,08; 0,16	0,003
8–12 лет (n=11)			8–12 лет (n=10)		
Серотонин	36,87	26,00; 53,10	879,43	133,80; 2081,64	0,121
5-ГИУК	31,44	24,60; 55,19	106,05	16,04; 165,90	0,181
5-ГИУК/серотонин	1,03	0,70; 1,17	0,14	0,07; 0,17	<0,001
13–17 лет (n=14)			13–17 лет (n=19)		
Серотонин	15,56	7,28; 21,29	475,28	214,67; 905,62	<0,001
5-ГИУК	32,27	12,05; 38,71	63,27	17,20; 88,87	0,026
5-ГИУК/серотонин	1,96	0,90; 3,08	0,11	0,07; 0,15	<0,001

однако уровень 5-НТ в тромбоцитах имеет тенденцию к снижению, а в плазме — к увеличению. Предполагается, что данное несоответствие уровня SERT и 5-НТ связано с нарушением активности переносчика [21].

При помощи фермента моноаминоксидазы серотонин расщепляется с образованием 5-ГИУК, которая в основном выводится с мочой [8]. Снижение соотношения 5-ГИУК и серотонина в нашем исследовании у детей с COVID-19, возможно, связано с пониженным образованием метаболита серотонина в организме во время заболевания вследствие пониженной активности моноаминоксидазы. Группой исследователей выявлено, что SARS-CoV-2 влияет на активность моноаминоксидазы. Сродство шиповидного белка дикого типа и южноафриканского варианта В.1.351 к ферментам моноаминоксидазы сравнимо с таковым для рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Это позволяет формировать комплекс, который изменяет аффинность моноаминоксидазы к нейротрансмиттерным субстратам, тем самым влияя на их метаболизм и нарушая баланс их уровней. Обращает внимание тот факт, что при инфекции SARS-CoV-2 дикого типа образующиеся комплексы белок—моноаминоксидазы снижают данную аффинность моноаминоксидазы, поэтому снижается метаболическая конверсия моноаминов. При этом более тяжелый вариант (южноафриканский) увеличивает сродство моноаминоксидазы, что приводит к более высокой скорости метаболической деградации [22].

Синтез серотонина зависит от уровня циркулирующего триптофана, поступающего с едой [8]. Исследование Т. Thomas и соавт. (2020) [23] показало зна-

чительное снижение уровней триптофана, серотонина и индопирувата по сравнению с контролем, что было обратно пропорционально концентрации интерлейкина-6, который использовали для определения тяжести заболевания. При этом была выявлена гиперактивация кинуренинового пути метаболизма триптофана.

Тромбоциты служат основным источником 5-НТ для иммунных клеток и лимфоидной ткани. Серотонин выделяется в ответ на медиаторы воспаления, такие как цитокины, фактор активации тромбоцитов и систему комплемента. Серотонин действует как хемотаксический агент, увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, NF-κB) и усиливая фагоцитоз; усиливает продукцию гамма-интерферона естественными клетками-киллерами, стимулирует цитотоксичность, играет важную роль в противовирусной активности [24].

Заключение

Уровень серотонина и его метаболита в крови у детей с COVID-19 повышается, что, возможно, связано с гиперактивацией тромбоцитов и риском повышенного тромбообразования. Соотношение 5-ГИУК и серотонина у детей с COVID-19 ниже, чем в контрольной группе. При этом чем больше тромбоцитов, тем выше концентрация 5-ГИУК. Серотонин участвует во многих важных процессах в организме и является важным нейромедиатором при нормальных и патологических условиях. Поэтому изучение его роли и изменения его концентрации в крови поможет в дальнейшем использовать его как маркер некоторых состояний или способствует применению новых методов лечения, в том числе при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

1. Rajapakse N., Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health* 2021; 41(1): 36–55. DOI: 10.1080/20469047.2020.1781356
2. CDC. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics/> Ссылка активна на 22.02.2022
3. Polimeni A., Leo I., Spaccarotella C., Mongiardo A., Sorrentino S., Sabatino J. et al. Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10464. DOI: 10.1038/s41598-021-89967-x
4. Diorio C., McNeerney K.O., Lambert M., Paessler M., Anderson E.M., Henrickson S.E. et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv* 2020; 4(23): 6051–6063. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003471
5. Whitworth H., Sartain S.E., Kumar R., Armstrong K., Ballesster L., Betensky M. et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021; 138(2): 190–198. DOI: 10.1182/blood.2020010218
6. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136(11): 1317–1329. DOI: 10.1182/blood.2020007214
7. Zaid Y., Puhm F., Allaey S., Naya A., Oudghiri M., Khalki L. et al. Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ Res* 2020; 127(11): 1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703
8. Kanova M., Kohout P. Serotonin-Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4837. DOI: 10.3390/ijms22094837
9. Rieder M., Gauchel N., Bode C., Duerschmied D. Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52(1): 42–47. DOI: 10.1007/s11239-020-02331-0
10. Mercado C.P., Kilic F. Molecular mechanisms of SERT in platelets: regulation of plasma serotonin levels. *Mol Interv* 2010; 10: 231–241. DOI: 10.1124/mi.10.4.6
11. Wu H., Denna T.H., Storkersen J.N., Gerriets V.A. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol Res* 2019; 140: 100–114. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.015
12. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A. et al. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood* 2013; 121: 1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020). (in Russ.)] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf/ Ссылка активна на 30.07.2022
14. Zaid Y., Guessous F., Puhm F., Elhamdani W., Chentoufi L., Morris A.C. *et al.* Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. *Blood Adv* 2021; 5(3): 635–639. DOI: 10.1182/b
15. Ha S., Jin B., Clemmensen B., Park P., Mahboob S., Gladwill V. *et al.* Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut* 2021; 70(10): 2015–2017. DOI: 10.1136/gut-jnl-2020–323542
16. Soria-Castro R., Meneses-Preza Y.G., Rodríguez-López G.M., Romero-Ramírez S., Sosa-Hernández V.A., Cervantes-Díaz R. *et al.* Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *J Leukoc Biol* 2021; 110(3): 425–431. DOI: 10.1002/JLB.4HI0221–087R
17. Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C. *et al.* Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell* 2020; 182: 59–72. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.032
18. Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H. *et al.* COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 934–944. DOI: 10.1002/jmv.26346
19. MacLean M.R., Herve P., Eddahibi S., Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and the relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 161–168
20. Jiao Y.R., Wang W., Lei P.C., Jia H.P., Dong J., Gou Y.Q. *et al.* 5-HTT, BMPR2, EDN1, ENG, KCNA5 gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Gene* 2019; 680: 34–42. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.020
21. Mindubayeva F., Niyazova Y., Nigmatullina R., Sadykova D., Akhmaltdinova L., Salikhova Y. *et al.* Membrane serotonin transporter as a Biomarker of Pulmonary arterial hypertension in children with Congenital Heart Defect. *Res J Pharm Tech* 2020; 13(5): 2435–2438. DOI: 10.5958/0974–360X.2020.00436.9
22. Hok L., Rimac H., Mavri J., Vianello R. COVID-19 infection and neurodegeneration: Computational evidence for interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and monoamine oxidase enzymes. *Comput Struct Biotechnol J* 2022; 20: 1254–1263. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.02.020
23. Thomas T., Stefanoni D., Reisz J.A., Nemkov T., Bertolone L., Francis R.O. *et al.* COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight* 2020; 5(14): e140327. DOI: 10.1172/jci.insight
24. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 48. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00048

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.