

Журнал медико-биологических исследований. 2023. Т. 11, № 4. С. 483–491.

Journal of Medical and Biological Research, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 483–491.

Обзорная статья

УДК 612.1:616.74

DOI: 10.37482/2687-1491-Z168

Механизмы влияния серотонина на физическую работоспособность: описательный обзор

Екатерина Сергеевна Иванова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2828-8440>

Рафина Рамазановна Нигматуллина** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>

Алексей Викторович Безбрызгов** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2670-1385>

*Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма
(Республика Татарстан, г. Казань)

**Казанский государственный медицинский университет
(Республика Татарстан, г. Казань)

Аннотация. Доказано, что на снижение физической работоспособности влияет как центральное, так и периферическое утомление. Физические нагрузки вызывают биохимические изменения в организме. Одним из наиболее важных факторов, приводящих к биохимическим изменениям и утомляемости, является накопление во время тренировки внеклеточного серотонина как в крови, так и в мозге. Он представляет собой гормон, концентрация которого повышается при физических нагрузках. В данной статье описаны основные механизмы синтеза серотонина, его противоречивое воздействие на мотонейроны и прямое влияние на структуру мышечной ткани. Обширный поиск литературы проводился среди публикаций базы PubMed за период с момента ее создания до 2022 года по запросу «влияние серотонина на физическую работоспособность», а также по ключевым словам: «серотонин», «физическое утомление», «физическая работоспособность», «мышцы». Предметный поиск был расширен для выявления дополнительной информации и определения общих терминов. Найдены 82 ссылки, и вручную было добавлено 25 исследований, посвященных описанию влияния серотонина на физическую работоспособность как по месту действия, так и по механизмам образования серотонина. Отбор осуществлялся по критерию «здоровые люди и животные», но не был ограничен языком исследования или типом публикации. Среди результатов представлены обзоры статей, доклады и тезисы научных работ. Ссылки на исследования по интересующей нас теме в текстах работ рассматривались для выявления дополнительных публикаций.

Ключевые слова: серотонин, физическое утомление, физическая работоспособность, мышцы, физиологические механизмы, биохимические реакции.

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

Ответственный за переписку: Иванова Екатерина Сергеевна, адрес: 420010, Республика Татарстан, г. Казань, Деревня Универсиады, д. 35; e-mail: iiivanova1995@mail.ru

Для цитирования: Иванова Е.С., Нигматуллина Р.Р., Безбрызгов А.В. Механизмы влияния серотонина на физическую работоспособность: описательный обзор // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 4. С. 483–491. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z168>

Review article

Mechanisms of Serotonin Effects on Physical Performance: A Descriptive Review

Ekaterina S. Ivanova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2828-8440>
Razina R. Nigmatullina*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>
Aleksey V. Bezbryazov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2670-1385>

*Volga Region State University of Physical Culture, Sport and Tourism
(Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation)

**Kazan State Medical University
(Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation)

Abstract. It has been proven that both central and peripheral fatigue contributes to a decrease in physical performance. Physical activity causes biochemical changes in the body. One of the most important factors causing biochemical changes and leading to fatigue is the accumulation of extracellular serotonin in both the blood and the brain during exercise. It is a hormone whose concentration increases with physical activity. This paper describes the basic mechanisms of serotonin synthesis, its contradictory effects on motor neurons and its direct impact on the structure of muscle tissue. An extensive literature search was conducted among publications in the PubMed database for the period from its launch to 2022 using the query *effects of serotonin on physical performance* and the following keywords: *serotonin, physical fatigue, physical performance, muscles*. The subject search was expanded to obtain additional information and define common terms. As a result, 82 records were found, while additional 25 studies were selected manually, describing the effects of serotonin on physical performance both by the site of action and by the mechanisms of its formation. Selection was based on the healthy people and animals criterion, but was not limited by the language or type of publication. The results include article reviews, reports and abstracts of scientific papers. References to studies on the topic of interest in the works were considered to identify additional publications.

Keywords: *serotonin, physical fatigue, physical performance, muscles, physiological mechanisms, biochemical reactions.*

Funding. The research was funded through the Russian Science Foundation grant no. 23-15-00417 (<https://rscf.ru/project/23-15-00417/>).

For citation: Ivanova E.S., Nigmatullina R.R., Bezbryazov A.V. Mechanisms of Serotonin Effects on Physical Performance: A Descriptive Review. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 483–491. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z168>

Corresponding author: Ekaterina Ivanova, address: Derevnya Universiady 35, Kazan, 420010, Respublika Tatarstan, Russian Federation; e-mail: iiivanova1995@mail.ru

Известно, что физическая активность сопровождается рядом физиологических процессов, которые, в свою очередь, являются результатом биохимических реакций. Лабораторные исследования показывают взаимосвязь между интенсивностью физических упражнений и степенью утомляемости, проявляющейся в виде нейрохимических изменений [1, 2].

Утомление, вызванное постоянными физическими нагрузками, в целом подразделяется на периферическое и центральное. Первое снижает физические функции из-за истощения креатинфосфата, аденозинтрифосфата (АТФ), медиаторов нервно-мышечных сигналов и гликогена в активных мышцах, а также накопления продуктов обмена. Второе связано с уменьшением активности двигательных нейронов центральной нервной системы (ЦНС) из-за потери мотивации, нарушения психологической активности и контроля температуры. Как периферическая, так и центральная усталость вызвана изменениями в содержании нейротрансмиттеров, таких как серотонин, дофамин и катехоламины [3–5].

Утомление ЦНС при физической нагрузке определяется как спад произвольной активации мышц, непосредственно связанный со снижением частоты импульсов и скорости синхронизации мотонейронов, а также с уменьшением возбуждения двигательной коры [6].

Общеизвестно, что центральное утомление возникает в любой точке нервно-мышечной системы, в т. ч. затрагивает и поперечные мостики между актином и миозином. Однако недавние исследования показывают, что именно в головном мозге возникает центральная усталость [7]. Экспериментально доказано, что одним из наиболее важных факторов, вызывающих биохимические изменения и приводящих к утомляемости, является накопление серотонина в межклеточной среде между нейронами во время тренировки [4]. Этот гормон – основной модулятор физической активности – синтезируется и высвобождается нейронами из ядер шва ствола головного мозга. Данные нейроны проецируются на большую

часть ЦНС, в т. ч. на соматодендритные компартменты мотонейронов [4].

Ряд ученых отмечают, что у взрослых спортсменов с увеличением интенсивности физических нагрузок возрастает концентрация внеклеточного серотонина (5-НТ) в крови [3, 8–10]. Исследования на животных также доказывают, что при физических нагрузках уровень 5-НТ в крови повышается, что является основой для отдельных эффектов в организме [2, 11–13].

Следовательно, необходимо объяснить рост концентрации 5-НТ в крови в зависимости от физических упражнений, проанализировав механизмы ее увеличения.

Во-первых, показано, что усиление кровотока, вызванное физическими нагрузками, активирует тромбоциты, в которых депонируется более 98 % циркулирующего серотонина, что приводит к увеличению концентрации 5-НТ в сыворотке крови [11].

Во-вторых, ученые установили, что усиленный липолиз, вызванный физической активностью, приводит к интенсивному вытеснению триптофана из связывающих его белков альбуминов через свободные жирные кислоты. Тем самым физические нагрузки увеличивают поглощение несвязанного триптофана через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Большое количество триптофана способствует центральному биосинтезу 5-НТ [14].

Согласно исследованиям на мышцах, центральный 5-НТ может пересекать ГЭБ через транспортер SERT (Serotonin Transporter), локализованный в эндотелиальных клетках капилляров головного мозга мышцей, что приводит к увеличению уровня 5-НТ в периферической крови [14, 15].

Таким образом, повышение уровня свободного триптофана в плазме способствует росту концентрации триптофана в ЦНС, и любое состояние, при котором увеличивается содержание этой аминокислоты в плазме, будет вызывать повышение ее концентрации в ЦНС и, следовательно, центральный биосинтез серотонина.

В-третьих, физические нагрузки активируют синтез тетрагидробиоптерина, который яв-

ляется важным кофактором фермента 5-триптофангидроксилазы. Это основной фермент для синтеза серотонина, следовательно, упражнения могут ускорить синтез 5-НТ за счет повышения количества тетрагидробиптерина [11].

В-четвертых, физиологическое изменение концентрации 5-НТ в крови, вызванное физическими упражнениями, может быть уравновешено адаптацией экспрессии рецепторов [10, 11, 16].

В-пятых, основным источником 5-НТ в крови являются энтерохромаффинные клетки, содержащиеся в желудочно-кишечном тракте, где серотонин выделяется паракринно и воздействует на расположенные рядом клетки и с помощью SERT поступает в кровотоки. Данный механизм стимулируется симпатическими влияниями, усиливающимися при выполнении физических нагрузок [2, 11].

В-шестых, уникальный контроль высвобождения серотонина из дендритов позволяет пространственно разделять передачу сигналов серотонина. Таким образом, локальное высвобождение дендритным участком может регулировать локальные входы, которые обладают серотониновыми рецепторами, включая топографически организованные афференты и интернейроны, а также соседние серотониновые нейроны посредством дендродендритической активации ауторецепторов. Раздражающим фактором будет физическая активность [17].

Исследование механизмов увеличения концентрации серотонина в крови позволяет предположить существование эндокринной петли «мышца–мозг». Поскольку периферические факторы обеспечивают прямую связь между мышцами и мозгом, то возможно объяснить снижение физической работоспособности путем анализа крови.

В дополнение ко всему, 5-НТ может модулировать утомление путем регуляции температуры тела. Физические упражнения вызывают повышение температуры тела за счет активного расщепления АТФ [2]. Поскольку серотонинергические и катехоламинергические проекции иннервируют области гипоталамуса, центра

терморегуляции, можно сказать, что биохимические реакции по выделению тепла связаны с изменением активности нейронов, контролирующей температуру тела в состоянии покоя и во время упражнений [2]. Повышенная концентрация 5-НТ в преоптической области мозга стимулирует вегетативные термоэффекты, ускоряет накопление тепла и снижает работоспособность крыс. Можно предположить, что серотонин за счет влияния на температурный режим защищает организм от перегревания, поэтому и способствует снижению работоспособности [2].

По мнению ученых, занимающихся двигательным утомлением, серотонин ингибирует физическую активность благодаря явлению, известному как центральная усталость [3, 4, 6, 18]. Напротив, исследователи внутренних свойств мотонейронов убеждены, что серотонин служит активатором двигательной деятельности, повышая возбудимость мотонейронов. Контрастные физиологические роли приписываются серотонинергической модуляции мотонейронов [10]. Противоречивые исследования на животных доказывают, что в зависимости от уровня двигательной активности серотонин оказывает возбуждающее или тормозное действие на мотонейроны.

Так, эксперименты на мышах показали, что после 10 недель тренировок на выносливость у особей с дефицитом серотонина работоспособность снизилась, а уровень 5-НТ значительно увеличился, тогда как у контрольных животных он изменился незначительно, что указывает на адаптацию к нагрузкам на выносливость [19].

Однако у крыс при тренировках с препаратом, повышающим серотонинергическую активность (агонисты рецепторов 5-НТ), работоспособность снижалась, тогда как при применении ингибиторов она, напротив, увеличивалась [2].

В исследовании с участием людей усталость во время упражнений на выносливость накапливалась за счет фармакологического усиления серотонинергической активности мозга. Однако снижение синтеза 5-НТ с помощью аминокис-

лот с разветвленной цепью (ВСАА) не повлияло на физическую усталость [20].

У человека блокада переносчика серотонина увеличивает концентрацию 5-НТ в синаптической щели, тем самым усиливается активация серотониновых рецепторов постсинаптической мембраны, что приводит к возрастанию периода физической работоспособности (например, при езде на велосипеде или во время бега) [1].

Представленные выше данные показывают антагонистические действия серотонина на физическую работоспособность.

Противоположные эффекты серотонина были раскрыты в экспериментах, проведенных на срезах спинного мозга черепахи. Они показали, что умеренное синаптическое высвобождение серотонина за счет активации рецепторов 5-НТ_{2В} мотонейронов усиливает двигательную активность, тогда как интенсивное высвобождение серотонина вызывает распространение 5-НТ на экстрасинаптические рецепторы 5-НТ_{1А} на начальном сегменте аксона, снижая активность мотонейронов [4, 21]. Исследование Н.И. Калининой, А.В. Зайцева, Н.П. Веселкина свидетельствует о совместной модуляции аккомодационных свойств мотонейрона двумя типами серотониновых рецепторов – 5-НТ_{2В} и 5-НТ_{1А} [16]. Доказательством тому служит работа казанских ученых, которые установили, что увеличение концентрации 5-НТ у крыс, вызванное блокадой SERT, активирует наибольшее количество серотониновых рецепторов 5-НТ_{2В}, что приводит к быстрому сокращению миокарда [22, 23].

Таким образом, двойное влияние серотонина на двигательный контроль происходит на уровне мотонейронов и зависит от количества высвобождаемого серотонина.

Остается открытым вопрос о прямом воздействии периферического серотонина на скелетные мышцы, что отражено в работе французских ученых. Их исследование показало, что после 10 недель тренировок на выносливость производительность мышцей с дефицитом серотонина в крови, при этом с нормальным уровнем 5-НТ в мозге, значительно снизилась

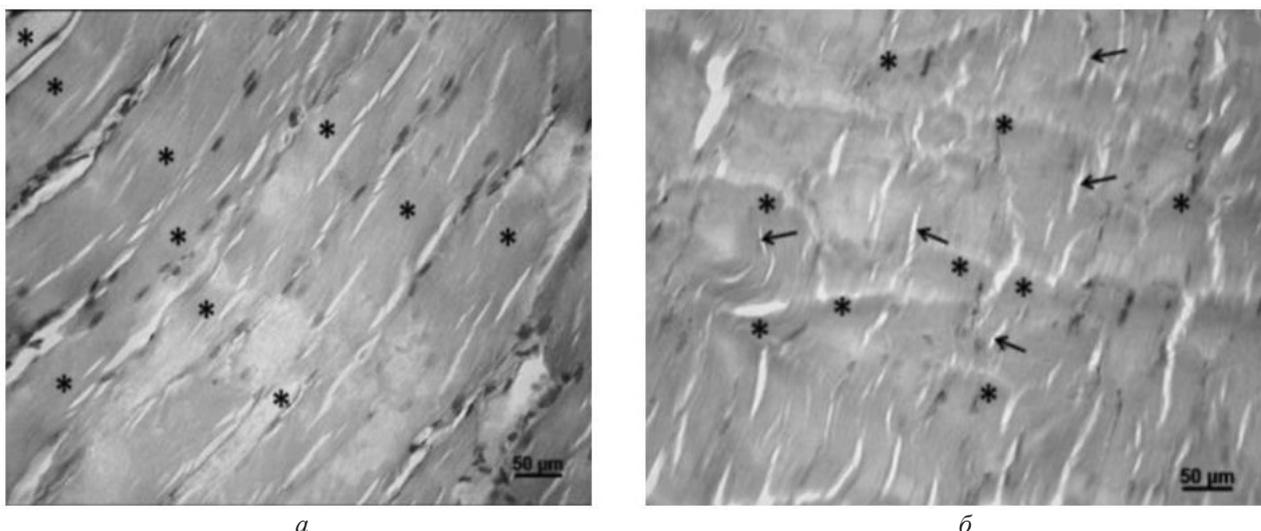
из-за нарушения метаболизма 5-НТ в скелетных мышцах [19]. Основные причины данного нарушения таковы:

1) серотонин вызывает быструю стимуляцию поглощения глюкозы (рост примерно на 50 % в изолированных скелетных мышцах крысы). Эта активация опосредована рецептором 5-НТ_{2А}, который экспрессируется в мышечных клетках и скелетных мышцах. Низкое содержание серотонина в крови препятствует адаптации к тренировкам на выносливость, что связано с дефектом использования глюкозы в качестве энергетического субстрата [24];

2) серотонин может участвовать в сократительной реакции за счет вклада различных сигнальных путей (приток кальция через потенциалзависимые и потенциалнезависимые кальциевые каналы L-типа, высвобождение внутриклеточного Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума, сенсibilизация сократительного аппарата кальцием) [15].

Это доказывают экспериментальные образцы мышечной ткани мышей, содержащихся на диете, лишенной триптофана, и с низким содержанием серотонина в крови: миофибриллы сильно повреждены, выглядят изношенными и грубо прерванными (см. рисунок, с. 488); саркоплазма отечная и богата плотными и неправильными митохондриями; саркоплазматический ретикулум недоразвит, а Т-трубочки немногочисленны и рассеяны между миофибриллами [13]. Перечисленные признаки очень похожи на то, что происходит в сердце, для которого установлен морфогенетический эффект серотонина, обеспечивающий формирование нормальной структуры кардиомиоцитов [25]. Снижение концентрации 5-НТ может объяснить изменение состояния миофибрилл, показанное в образцах проанализированных мышечных тканей.

Результаты вышеуказанных исследований свидетельствуют о том, что физические упражнения вызывают полезный сдвиг в скелетных мышцах в сторону использования периферического 5-НТ для адаптации к тренировкам на выносливость, что доказывается также изучением



Гистологическое строение мышечной ткани контрольных и экспериментальных (с дефицитом серотонина) мышей по данным оптической микроскопии (исходное увеличение $\times 40$; линейки шкалы 50 мкм) [13, с. 270]: *a* – продольный разрез мышечной ткани контрольных мышей (четко выраженные мышечные волокна, ограниченные перимизием и эндомизием; ядра, хорошо окрашенные по периферии мышечных волокон; заметны полосы А–I (черные звездочки); никаких признаков видоизменений); *b* – продольный разрез мышечной ткани экспериментальных мышей (мышечные волокна с выраженной неправильной формой; наличие многочисленных разрывов в разрезе ткани (черные стрелки); отсутствие ядер; гиперсокращенные мышечные волокна (черные звездочки))

Histological structure of the muscle tissue of control and experimental (with serotonin deficiency) mice according to optical microscopy (initial magnification $\times 40$; scale bar 50 μm) [13, с. 270]: *a* – longitudinal section of the muscle tissue of control mice (clearly defined muscle fibres separated by perimysium and endomysium; nuclei well-stained along the periphery of muscle fibres; visible A–I bands (black asterisks); no signs of changes); *b* – longitudinal section of the muscle tissue of experimental mice (muscle fibres with a pronounced irregular shape; numerous gaps in the tissue section (black arrows); no nuclei; hypercontracted muscle fibres (black stars))

влияния тренировок на показатели серотонина в крови у баскетболистов-подростков, в котором выявлено повышение концентрации 5-НТ в начале исследования и стабилизация показателей серотонина после 8 недель регулярных тренировок, связанные с положительным эффектом физических упражнений [9].

Таким образом, серотонин воздействует на центральное и периферическое утомление.

Высвобождение серотонина на спинальные мотонейроны не только активирует мышцы, но и вызывает центральную усталость из-за активации тормозных рецепторов 5-НТ_{1A} на начальном сегменте аксона, что снижает мышечную активность во время сокращений. Также при недостатке серотонина нарушается сократительная способность мышц за счет влияния его на строение мышечной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Фудин Н.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Зилов В.Г., Борисова О.Н., Козлова В.В. Утомление человека при статической и динамической физической нагрузке и механизмы адаптации // Вестн. новых мед. технологий. Электрон. изд. 2015. № 1. Ст. № 2-1. <https://doi.org/10.12737/7589>
2. Cordeiro L.M.S., Rabelo P.C.R., Moraes M.M., Teixeira-Coelho F., Coimbra C.C., Wanner S.P., Soares D.D. Physical Exercise-Induced Fatigue: The Role of Serotonergic and Dopaminergic Systems // Braz. J. Med. Biol. Res. 2017. Vol. 50, № 12. Art. №. e6432. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176432>
3. Kwak J.J., Yook J.S., Ha M.S. Potential Biomarkers of Peripheral and Central Fatigue in High-Intensity Trained Athletes at High-Temperature: A Pilot Study with *Momordica charantia* (Bitter Melon) // J. Immunol. Res. 2020. Vol. 2020. Art. № 4768390. <https://doi.org/10.1155/2020/4768390>
4. Meeusen R., Watson P., Hasegawa H., Roelands B., Piacentini M.F. Central Fatigue: The Serotonin Hypothesis and Beyond // Sports Med. 2007. Vol. 36, № 10. P. 881–909. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636100-00006>
5. Nybo L., Secher N.H. Cerebral Perturbations Provoked by Prolonged Exercise // Prog. Neurobiol. 2004. Vol. 72, № 4. P. 223–261. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.005>
6. McKenna M.J., Hargreaves M. Resolving Fatigue Mechanisms Determining Exercise Performance: Integrative Physiology at Its Finest! // J. Appl. Physiol. 2008. Vol. 104, № 1. P. 286–287. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01139.2007>
7. Zajac A., Chalimoniuk M., Maszczyk A., Golaś A., Lngfort J. Central and Peripheral Fatigue During Resistance Exercise – A Critical Review // J. Hum. Kinet. 2015. Vol. 49. P. 159–169.
8. Исмайлов Ю.Б., Алиев С.Я. Влияния физической нагрузки различной интенсивности на активность серотонина в крови у волейболисток // Вестн. Моск. гос. обл. ун-та. Сер.: Естеств. науки. 2014. № 1. С. 57–62.
9. Kocahan S., Dundar A., Onderci M., Yilmaz Y. Investigation of the Effect of Training on Serotonin, Melatonin and Hematologic Parameters in Adolescent Basketball Players // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2021. Vol. 42, № 4. P. 383–388. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0095>
10. Perrier J.-F. If Serotonin Does Not Exhaust You, It Makes You Stronger // J. Physiol. 2019. Vol. 597, № 1. P. 5–6. <https://doi.org/10.1113/JP277317>
11. Alberghina D., Giannetto C., Piccione G. Peripheral Serotonergic Response to Physical Exercise in Athletic Horses // J. Vet. Sci. 2010. Vol. 11, № 4. P. 285–289. <https://doi.org/10.4142/jvs.2010.11.4.285>
12. Medica P., Giunta R.P., Bruschetta G., Ferlazzo A.M. The Influence of Training and Simulated Race on Horse Plasma Serotonin Levels // J. Equine Vet. Sci. 2020. Vol. 84. Art. № 102818. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102818>
13. Musumeci G., Imbesi R., Trovato F.M., Szychlinska M.A., Aiello F.C., Buffa P., Castrogiovanni P. Importance of Serotonin (5-HT) and Its Precursor L-Tryptophan for Homeostasis and Function of Skeletal Muscle in Rats. A Morphological and Endocrinological Study // Acta Histochem. 2015. Vol. 117, № 3. P. 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.03.003>
14. Yamashita M. Potential Role of Neuroactive Tryptophan Metabolites in Central Fatigue: Establishment of the Fatigue Circuit // Int. J. Tryptophan Res. 2020. Vol. 13. Art. № 1178646920936279. <https://doi.org/10.1177/1178646920936279>
15. Ruchala I., Cabra V., Solis E. Jr., Glennon R.A., De Felice L.J., Eltit J.M. Electrical Coupling Between the Human Serotonin Transporter and Voltage-Gated Ca²⁺ Channels // Cell Calcium. 2014. Vol. 56, № 1. P. 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.04.003>
16. Калинина Н.И., Зайцев А.В., Веселкин Н.П. Агонисты 5-HT1 и 5-HT2-рецепторов по-разному модулируют возбудимость мотонейронов спинного мозга лягушки // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2019. Т. 55, № 4. С. 255–262. <https://doi.org/10.1134/S0044452919040065>
17. Colgan L.A., Cavolo S.L., Commons K.G., Levitan E.S. Action Potential-Independent and Pharmacologically Unique Vesicular Serotonin Release from Dendrites // J. Neurosci. 2012. Vol. 32, № 45. P. 15737–15746. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0020-12.2012>
18. Kavanagh J.J., McFarland A.J., Taylor J.L. Enhanced Availability of Serotonin Increases Activation of Unfatigued Muscle but Exacerbates Central Fatigue During Prolonged Sustained Contractions // J. Physiol. 2019. Vol. 597, № 1. P. 319–332. <https://doi.org/10.1113/JP277148>
19. Falabrègue M., Boschat A.-C., Jouffroy R., Derquennes M., Djemai H., Sanquer S., Barouki R., Coumoul X., Toussaint J.-F., Hermine O., Noirez P., Côté F. Lack of Skeletal Muscle Serotonin Impairs Physical Performance // Int. J. Tryptophan Res. 2021. Vol. 14. Art. № 11786469211003109. <https://doi.org/10.1177/11786469211003109>

20. Strüder H.K., Hollmann W., Platen P., Donike M., Gotzmann A., Weber K. Influence of Paroxetine, Branched-Chain Amino Acids and Tyrosine on Neuroendocrine System Responses and Fatigue in Humans // *Horm. Metab. Res.* 1998. Vol. 30, № 4. P. 188–194. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978864>
21. Perrier J.-F., Delgado-Lezama R. Synaptic Release of Serotonin Induced by Stimulation of the Raphe Nucleus Promotes Plateau Potentials in Spinal Motoneurons of the Adult Turtle // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25, № 35. P. 7993–7999. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1957-05.2005>
22. Ахметова М.Ж., Нигматуллина Р.Р., Миндубаева Ф.А. Влияние серотонина на время сокращения миокарда у крысят с избытком серотонина в эмбриональном периоде // *Рос. кардиол. журн.* 2021. Т. 26, № S5. С. 32–33. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-5S>
23. Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Афлятумова Г.Н., Чибирева М.Д. Серотонин, оксид азота и эндотелин-1 крови как ранние маркеры артериальной гипертензии у неполовозрелых крысят // *Фундаментальная и клиническая электрофизиология сердца. Актуальные вопросы аритмологии: материалы II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. А.Ф. Самойлову. Казань, 2018. С. 39–40.*
24. Al-Zoairy R., Pedrini M.T., Khan M.I., Engl J., Tschoner A., Ebenbichler C., Niederwanger A. Serotonin Improves Glucose Metabolism by Serotonylation of the Small GTPase Rab4 in L6 Skeletal Muscle Cells // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017. Vol. 9, № 1. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0201-1>
25. Нигматуллина Р.Р., Недорезова П.С. Влияние блокатора кальциевых каналов L-типа метоксиверапамила на инотропную функцию миокарда крысят с измененным метаболизмом серотонина // *Рос. кардиол. журн.* 2022. Т. 27, № S5. С. 49–50. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5S>

References

- Fudin N.A., Es'kov V.M., Filatova O.E., Zilov V.G., Borisova O.N., Kozlova V.V. Utomlenie cheloveka pri staticheskoj i dinamicheskoj fizicheskoj nagruzke i mekhanizmy adaptatsii [The Human Fatigue Under Static and Dynamic Physical Activity and Adaptation Mechanisms]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*, 2015, no. 1. Art. no. 2-1. <https://doi.org/10.12737/7589>
- Cordeiro L.M.S., Rabelo P.C.R., Moraes M.M., Teixeira-Coelho F., Coimbra C.C., Wanner S.P., Soares D.D. Physical Exercise-Induced Fatigue: The Role of Serotonergic and Dopaminergic Systems. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2017, vol. 50, no. 12. Art. no. e6432. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176432>
- Kwak J.J., Yook J.S., Ha M.S. Potential Biomarkers of Peripheral and Central Fatigue in High-Intensity Trained Athletes at High-Temperature: A Pilot Study with *Momordica charantia* (Bitter Melon). *J. Immunol. Res.*, 2020, vol. 2020. Art. no. 4768390. <https://doi.org/10.1155/2020/4768390>
- Meeusen R., Watson P., Hasegawa H., Roelands B., Piacentini M.F. Central Fatigue: The Serotonin Hypothesis and Beyond. *Sports Med.*, 2007, vol. 36, no. 10, pp. 881–909. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636100-00006>
- Nybo L., Secher N.H. Cerebral Perturbations Provoked by Prolonged Exercise. *Prog. Neurobiol.*, 2004, vol. 72, no. 4, pp. 223–261. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.005>
- McKenna M.J., Hargreaves M. Resolving Fatigue Mechanisms Determining Exercise Performance: Integrative Physiology at Its Finest! *J. Appl. Physiol.*, 2008, vol. 104, no. 1, pp. 286–287. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01139.2007>
- Zajac A., Chalimoniuk M., Maszyk A., Golaś A., Lngfort J. Central and Peripheral Fatigue During Resistance Exercise – A Critical Review. *J. Hum. Kinet.*, 2015, vol. 49, pp. 159–169.
- Ismaylov Yu.B., Aliev S.Ya. Vliyaniya fizicheskoj nagruzki razlichnoy intensivnosti na aktivnost' serotonina v krovi u voleybolistok [Effect of Physical Load of Different Intensity Levels on Serotonin Activity in the Blood of Female Volleyball Players]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Ser.: Estestvennye nauki*, 2014, no. 1, pp. 57–62.
- Kocahan S., Dundar A., Onderci M., Yilmaz Y. Investigation of the Effect of Training on Serotonin, Melatonin and Hematologic Parameters in Adolescent Basketball Players. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 2021, vol. 42, no. 4, pp. 383–388. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0095>
- Perrier J.-F. If Serotonin Does Not Exhaust You, It Makes You Stronger. *J. Physiol.*, 2019, vol. 597, no. 1, pp. 5–6. <https://doi.org/10.1113/JP277317>
- Alberghina D., Giannetto C., Piccione G. Peripheral Serotonergic Response to Physical Exercise in Athletic Horses. *J. Vet. Sci.*, 2010, vol. 11, no. 4, pp. 285–289. <https://doi.org/10.4142/jvs.2010.11.4.285>

12. Medica P., Giunta R.P., Bruschetta G., Ferlazzo A.M. The Influence of Training and Simulated Race on Horse Plasma Serotonin Levels. *J. Equine Vet. Sci.*, 2020, vol. 84. Art. no. 102818. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102818>
13. Musumeci G., Imbesi R., Trovato F.M., Szychlinska M.A., Aiello F.C., Buffa P., Castrogiovanni P. Importance of Serotonin (5-HT) and Its Precursor L-Tryptophan for Homeostasis and Function of Skeletal Muscle in Rats. A Morphological and Endocrinological Study. *Acta Histochem.*, 2015, vol. 117, no. 3, pp. 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.03.003>
14. Yamashita M. Potential Role of Neuroactive Tryptophan Metabolites in Central Fatigue: Establishment of the Fatigue Circuit. *Int. J. Tryptophan Res.*, 2020, vol. 13. Art. no. 1178646920936279. <https://doi.org/10.1177/1178646920936279>
15. Ruchala I., Cabra V., Solis E. Jr., Glennon R.A., De Felice L.J., Eltit J.M. Electrical Coupling Between the Human Serotonin Transporter and Voltage-Gated Ca²⁺ Channels. *Cell Calcium*, 2014, vol. 56, no. 1, pp. 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.04.003>
16. Kalinina N.I., Zaytsev A.V., Veselkin N.P. Agonisty 5-NT1 i 5-NT2-retseptorov po-raznomu moduliruyut vzbudimost' motoneuronov spinного mozga lyagushki [5-HT1 and 5-HT2 Receptor Agonists Differently Modulate the Excitability of the Frog Spinal Cord Motoneurons]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimmii i fiziologii*, 2019, vol. 55, no. 4, pp. 255–262. <https://doi.org/10.1134/S0044452919040065>
17. Colgan L.A., Cavolo S.L., Commons K.G., Levitan E.S. Action Potential-Independent and Pharmacologically Unique Vesicular Serotonin Release from Dendrites. *J. Neurosci.*, 2012, vol. 32, no. 45, pp. 15737–15746. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0020-12.2012>
18. Kavanagh J.J., McFarland A.J., Taylor J.L. Enhanced Availability of Serotonin Increases Activation of Unfatigued Muscle but Exacerbates Central Fatigue During Prolonged Sustained Contractions. *J. Physiol.*, 2019, vol. 597, no. 1, pp. 319–332. <https://doi.org/10.1113/JP277148>
19. Falabrègue M., Bosch A.-C., Jouffroy R., Derquennes M., Djemai H., Sanquer S., Barouki R., Coumoul X., Toussaint J.-F., Hermine O., Noirez P., Côté F. Lack of Skeletal Muscle Serotonin Impairs Physical Performance. *Int. J. Tryptophan Res.*, 2021, vol. 14. Art. no. 11786469211003109. <https://doi.org/10.1177/11786469211003109>
20. Strüder H.K., Hollmann W., Platen P., Donike M., Gotzmann A., Weber K. Influence of Paroxetine, Branched-Chain Amino Acids and Tyrosine on Neuroendocrine System Responses and Fatigue in Humans. *Horm. Metab. Res.*, 1998, vol. 30, no. 4, pp. 188–194. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978864>
21. Perrier J.-F., Delgado-Lezama R. Synaptic Release of Serotonin Induced by Stimulation of the Raphe Nucleus Promotes Plateau Potentials in Spinal Motoneurons of the Adult Turtle. *J. Neurosci.*, 2005, vol. 25, no. 35, pp. 7993–7999. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1957-05.2005>
22. Akhmetova M.Zh., Nigmatullina R.R., Mindubaeva F.A. Vliyanie serotoninina na vremya sokrashcheniya miokarda u krysyat s izbytkom serotoninina v embrional'nom periode [The Effect of Serotonin on the Time of Cardiac Muscle Contraction in Rat Pups with Excess Serotonin During the Embryonic Stage]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 2021, vol. 26, no. S5, pp. 32–33. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-5S>
23. Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Aflyatumova G.N., Chibireva M.D. Serotonin, oksid azota i endotelin-1 krovi kak rannie markery arterial'noy gipertenzii u nepolovozrelykh krysyat [Serotonin, Nitric Oxide and Blood Endothelin-1 as Early Markers of Arterial Hypertension in Immature Rat Pups]. *Fundamental'naya i klinicheskaya elektrofiziologiya serdtsa. Aktual'nye voprosy aritmologii* [Fundamental and Clinical Electrophysiology of the Heart. Current Issues in Arrhythmology]. Kazan, 2018, pp. 39–40.
24. Al-Zoairy R., Pedrini M.T., Khan M.I., Engl J., Tschoner A., Ebenbichler C., Gstraunthaler G., Salzmann K., Bakry R., Niederwanger A. Serotonin Improves Glucose Metabolism by Serotonylation of the Small GTPase Rab4 in L6 Skeletal Muscle Cells. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2017, vol. 9, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0201-1>
25. Nigmatullina R.R., Nedorezova R.S. Vliyanie blokatora kal'tsievyykh kanalov L-tipa metoksyverapamila na inotropnyuyu funktsiyu miokarda krysyat s izmenennym metabolizmom serotoninina [Effect of the L-Type Calcium Channel Blocker Methoxyverapamil on the Inotropic Function of the Myocardium of Rat Pups with Altered Serotonin Metabolism]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 2022, vol. 27, no. S5, pp. 49–50. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5S>

Received 24 March 2023

Accepted 22 September 2023

Published 30 November 2023

Поступила 24.03.2023

Принята 22.09.2023

Опубликована 30.11.2023