

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-35-41>

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОГО И МИОГЕННОГО МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ СЕРОТОНИНА В ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДАХ БРЫЖЕЙКИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

ЕГОРОВА А.А.^{1*}, АВРАМЕНКО Е.А.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Сравнение реакций на серотонин (5-НТ) в интактных лимфангионах, сосудах в условиях острого перитонита и сосудах с удаленным эндотелием для выяснения причин изменения эффекта серотонина при каловом перитоните. Кишечный лимфатический ствол (truncus lymphaticus) в качестве объекта исследования был выбран как магистральный лимфатический сосуд абдоминального региона, который выполняет транспортную и коллекторную функции.

Материал и методы. Эксперименты выполняли на лимфангионах кишечного ствола лабораторных крыс в изометрических условиях в рабочей камере Pressure Myograph System 110P. Исследовали изменения частоты и амплитуды фазной активности в лимфатическом сосуде, а также тонические реакции под действием серотонина в диапазоне концентраций 10^{-8} – 10^{-4} М. Перитонит вызывали пункционным введением каловой смеси в брюшную полость. Сравнивали эффекты серотонина в интактных сосудах, в лимфангионах с удаленным эндотелием и при перитоните.

Результаты. При перитоните получено снижение частоты и амплитуды фазной активности по отношению к интактным лимфангионам. Серотонин увеличивал амплитуду фазных сокращений только в низких концентрациях

(10^{-8} М). Статистически значимых изменений тонических реакций под действием серотонина не наблюдалось. В лимфангионах без эндотелия серотонин угнетал фазную активность. Учитывая, что стимуляция моторики серотонином в интактных сосудах осуществляется через 5-НТ₂ рецепторы и α_2 -адренорецепторы на эндотелиоцитах и связана с изменением синтеза NO и простагландинов этими клетками, при перитоните происходит снижение чувствительности указанных типов рецепторов, а также изменение процессов синтеза NO и простагландинов.

Заключение. Исследования в условиях экспериментального перитонита позволили установить, что патологические изменения в лимфатических сосудах при перитоните схожи с таковыми в кровеносных сосудах: в эндотелиоцитах лимфангионов происходит угнетение синтеза и выделения NO и простагландинов. Дисфункция эндотелия при перитоните является причиной изменения эффекта серотонина.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, серотонин, перитонит, эндотелий, оксид азота, простагландины.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Егорова А.А., Авраменко Е.А. Изменения эндотелийзависимого и миогенного механизмов действия серотонина в лимфатических сосудах брыжейки крыс при экспериментальном перитоните. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(3): 35-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-35-41>

*Корреспонденцию адресовать:

Егорова Александра Алексеевна, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47, корп. 9, E-mail: itilia@mail.ru.
© Егорова А.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

EXPERIMENTAL FAECAL PERITONITIS ALTERS RESPONSE TO 5-HYDROXYTRYPTAMINE IN MESENTERIC LYMPHATIC VESSELS

ALEXANDRA A. EGOROVA¹ **, EKATERINA A. AVRAMENKO²¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To compare the reactions to 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) in the mesenteric lymphangions upon endothelial denudation and during experimental faecal peritonitis as compared with the control lymphangions.

Materials and Methods. Experiments were performed on the intestinal lymph trunk lymphangions of rats using a pressure myograph system. We examined the changes in contraction frequency and amplitude as well as tonic reactions upon the addition of 5-HT (10^{-8} - 10^{-4} M). Experimental peritonitis was caused by an intraperitoneal injection of feces.

Results. Faecal peritonitis reduced contraction frequency and amplitude in mesenteric lymphangions. 5-HT increased contraction amplitude only at low concentration (10^{-8} M) and did not alter the

tonic reactions. Upon endothelial denudation, serotonin inhibited contraction frequency and amplitude in the lymphangions. As 5-HT stimulates motility through 5-HT₂ receptors and α_2 -adrenoceptors on endothelial cells, faecal peritonitis abates the sensitivity of such receptors to 5-HT.

Conclusion. In experimental faecal peritonitis, alterations in lymphatic vessels are reminiscent of those in blood vessels: Endothelial dysfunction disturbs the response of lymphatic vessels to 5-HT.

Keywords: lymphatic vessels, 5-hydroxytryptamine, serotonin, peritonitis, endothelium, nitric oxide, prostaglandins.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexandra A. Egorova, Ekaterina A. Avramenko. Experimental faecal peritonitis alters response to 5-hydroxytryptamine in mesenteric lymphatic vessels. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(3): 35-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-35-41>

****Corresponding author:**

Alexandra A. Egorova, 47/9, Piskarevskiy Prospekt, St. Petersburg, Russian Federation, 195067, e-mail: itilia@mail.ru.

© Alexandra A. Egorova et al.

Введение

При перитоните в результате воспалительного процесса в брюшной полости, сопровождающегося транслокацией бактерий и токсинов из кишечника, формируется комплекс гемодинамических, метаболических и иммунных нарушений [1]. Наиболее быстро в патологический процесс при перитоните вовлекается сосудистая сеть: в ответ на действие флогогенных факторов происходит рефлекторное сокращение мелких артерий и артериол, сменяющееся их расширением. Развивается воспалительная гиперемия и увеличивается экссудация, что приводит к расширению лимфатических сосудов [2]. Сосудистые реакции при перитоните инициируются, прежде всего, биогенными аминами – гиста-

мином и серотонином. Содержание последнего в экссудате возрастает в результате агрегации и дегрануляции тромбоцитов. Дальнейшее прогрессирование процесса приводит к снижению концентрации 5-HT (серотонина) в биологических средах. Таким образом, при перитоните одним из первых механизмов нарушения лимфоттока может быть снижение содержания одного из стимуляторов моторики в лимфангионах – серотонина, в дальнейшем первоначальные функциональные реакции дополняются морфологическими изменениями стенки сосуда, которые приводят к снижению транспорта лимфы и усилению интоксикации.

Наиболее часто рассматриваемой причиной сосудистых нарушений при патологических

процессах является дисфункция эндотелия [3]. В кровеносных сосудах она приводит к увеличению максимального времени вазодилатации в результате снижения чувствительности микрососудистых рецепторов и уменьшения выделения эндогенных вазодилататоров эндотелиоцитами.

Эндотелий в лимфатических сосудах обладает отличительной морфофункциональной особенностью – он является одним из источников кальция для пейсмекерных клеток, таким образом, дисфункции эндотелия может отражаться на автоматической активности в лимфангионах [4]. Также в экспериментах установлено, что серотонин через 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторы влияет на колебания концентрации Ca²⁺ в пейсмекерных клетках [5].

Учитывая положительный результат применения серотонина адипината в клинической практике для восстановления моторной функции сосудов после перитонита и принимая во внимание значимую роль серотонина в регуляции транспорта лимфы в физиологических условиях, представляется целесообразным выяснить причины изменения реактивности лимфатических сосудов к действию серотонина в условиях перитонита, что позволит более эффективно осуществлять комплекс мероприятий, направленных на снижение интоксикации, восстановление моторики и компенсацию дисфункции эндотелия [2].

Цель исследования

Сравнение реакций на серотонин (5-HT) в интактных лимфангионах, сосудах в условиях острого перитонита и сосудах с удаленным эндотелием для выяснения причин изменения эффекта серотонина при каловом перитоните. Кишечный лимфатический ствол (*truncus lymphaticus*) в качестве объекта исследования был выбран как магистральный лимфатический сосуд абдоминального региона, который выполняет транспортную и коллекторную функции.

Материалы и методы

Все манипуляции с лабораторными животными выполняли в соответствии с правилами биоэтики (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей, 1998). После эвтаназии животных посредством ингаляции газовой смесью, состоящей из 70% CO₂ и 30%

O₂, фрагменты *truncus lymphaticus* длиной 5–7 мм извлекали из брюшной полости. Объект помещали между двумя стеклянными канюлями в рабочей камере Pressure Myograph System 110P (Danish Myo Technology), где перфузировали по ходу лимфотока раствором Кребса следующего состава (в мМ): NaCl – 118,99; KCl – 4,69; NaHCO₃ – 25,0; MgSO₄·7H₂O – 1,17; KH₂PO₄ – 1,18; CaCl₂·2 H₂O – 2,50; глюкоза – 5,5; EDTA – 0,03, сатурированном газовой смесью из 95% кислорода и 5% углекислого газа. Перфузионное давление на входе и выходе сосуда составляло 6,5 см водного столба. Регистрировали продольное напряжение лимфангионов в изометрических условиях.

Для моделирования перитонита беспородным крысам-самцам массой 200–250 г в брюшную полость пункционным методом вводили 20% каловую взвесь в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного (методика моделирования перитонита по В.А. Лазаренко, 2008). Через сутки проводилась эвтаназия и извлечение кишечного лимфатического ствола.

После стабилизации параметров фазной активности и уровня тонического напряжения лимфангионов (30–40 мин) в перфузат добавляли серотонин (Sigma Aldrich, США) в диапазоне концентраций 10⁻⁸–10⁻⁵ М для определения дозозависимости эффекта. Механизм действия 5-HT изучали с точки зрения эндотелийзависимых реакций и миогенных механизмов. Для оценки роли эндотелия в механизме действия 5-HT выполняли его удаление путем пропускания воздушной струи с последующей проверкой эффективности манипуляции по отсутствию реакции на действие ацетилхолина согласно методике, описанной Fox J.L. (2002).

Серотонин применяли в концентрациях 10⁻⁸–10⁻⁵ М (Sigma-Aldrich).

Анализировали динамику параметров работы лимфатических сосудов крыс с суточным перитонитом и сравнивали с фоновыми значениями, с динамикой изменения параметров работы интактных и деэндотелизированных сосудов.

Статистическую обработку материалов проводили с использованием методов описательной и аналитической статистики в программе GraphPad Prism 5.04. За критический уровень значимости принимали p=0,05. Для описания центральной тенденции использовали значение среднего арифметического, в качестве меры рассеяния данных применяли стандартное от-

Таблица 1.

Параметры сократительной активности изолированных лимфангионов под действием серотонина при экспериментальном каловом перитоните по отношению к фоновым данным.

Table 1.

The influence of 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) on contraction frequency and amplitude in mesenteric lymphatic vessels at the intact and peritonitis-affected lymphangions.

Концентрация серотонина, М 5-НТ concentration, mol/L	Частота спонтанных сокращений Contraction frequency		Амплитуда спонтанных сокращений Contraction amplitude	
	Интактные ЛС Intact lymphangions (n = 20)	ЛС при перитоните Peritonitis-affected lymphangions (n = 10)	Интактные ЛС Intact lymphangions (n = 20)	ЛС при перитоните Peritonitis-affected lymphangions (n = 10)
10 ⁻⁸	98,4 ± 2,2	96,2 ± 1,4	17,5 ± 2,2*	131 ± 3,9*
10 ⁻⁷	94,6 ± 1,7	84,9 ± 0,93	23,9 ± 1,7*	95,8 ± 3,5
10 ⁻⁶	107,6 ± 1,6	98,1 ± 1,07	44,5 ± 4,1*	97,9 ± 5,2
10 ⁻⁵	98,4 ± 1,9	84,9 ± 1,4	81,1 ± 9,7*	95,4 ± 5,7
10 ⁻⁴	95,4 ± 1,9	100 ± 1,3	63,0 ± 9,9*	100 ± 4,2

Примечание. ЛС — лимфатические сосуды. Данные представлены в относительных единицах (среднее ± стандартная ошибка). *статистически значимые различия по сравнению с фоновыми значениями ($p < 0,05$)

The data are presented as mean and standard error. * $p < 0.05$

клонение. Данные внутри группы сравнивали с помощью Т-критерия Вилкоксона. Для сравнения независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

Макроскопическая картина на вскрытии крыс через 1 сутки от момента моделирования соответствовала распространенному перитониту [6]. Фоновая фазная активность в лимфангионах при перитоните отличалась от таковой в интактных лимфангионах — средняя частота спонтанных фазных сокращений в лимфатических сосудах крысы составила $10,6 \pm 1,5$ мин⁻¹, амплитуда — $90,8 \pm 9,6$ мкН. В интактных сосудах частота спонтанного ритма одиночных фазных сокращений в среднем составила — $13,1 \pm 0,7$ мин⁻¹, амплитуда — $103,1 \pm 4,5$ мкН. По причине статистически значимых отличий параметров фоновой сократительной активности в интактных лимфангионах и сосудах при перитоните эффекты тестируемого вещества оценивали с применением относительных величин динамики параметров фазной активности. В **таблице 1** приведены расчетные показатели частоты и амплитуды сокращений изолированных лимфангионов (фоновые значения приняты за 100).

Из представленных данных следует, что серотонин и в интактных сосудах и при перитоните действует только на амплитуду фазных сокращений. Статистически значимых хронотропных реакций ни в интактных объектах, ни в лимфангионах при перитоните получено не было.

В интактных лимфангионах влияние 5-НТ способствовало увеличению амплитуды фазных сокращений и повышению тонуса стенки сосуда, который в ответ на действие серотонина во всем диапазоне исследуемых концентраций дозозависимо повышался на 0,2-0,55 мН по отношению к исходному уровню.

Лимфангионы через 1 сутки перитонита реагировали на 5-НТ, но характер ответных реакций отличался от сократительных реакций кишечного лимфатического ствола в физиологических условиях. Только на серотонин в концентрации 10^{-8} М был получен статистически значимый прирост амплитуды сокращений, который составил 25,7% по отношению к фоновой величине.

Учитывая, что в интактном кишечном стволе серотонин стимулировал моторику через 5-НТ₂ рецепторы и α_2 -адренорецепторы на эндотелиоцитах, можно сделать вывод, что эффект тестируемого вещества при перитоните снижается в результате десенсibilизации или снижения количества указанных рецепторов в ответ на действие биогенного амина в высоких концентрациях [6, 7].

В сосудах без эндотелия частота фазных сокращений составила $15,0 \pm 0,7$ мин⁻¹, что на 7,6% выше, чем в интактных лимфангионах и на 40,3% в выше, чем в условиях перитонита ($p \leq 0,05$). Амплитуда фазных сокращений лимфангионов без эндотелия значимо не отличалась от таковой в интактных сосудах ($105,8 \pm 7,3$ мкН) и была выше, чем при перитоните на 16,5% ($p \leq 0,05$). Сравнение характера ответных реакций в лимфангионах при перитоните и сосудов без эндотелия также проводилось с применением относительных единиц по причине статистически значимой разницы параметров фоновой фазной активности. В **таблице 2** приведены относительные величины динамики сократимости лимфатических сосудов при использовании серотонина по отношению к фону (фоновые значения приняты за 100).

При этом характер реакций на 5-НТ в деэндоцелизованных лимфатических сосудах был

Концентрация серотонина, М 5-НТ concentration, mol/L	Частота спонтанных сокращений <i>Contraction frequency</i>		Амплитуда спонтанных сокращений <i>Contraction amplitude</i>	
	ЛС при перитоните <i>Peritonitis-affected lymphangions</i> (n = 10)	ЛС без эндотелия <i>Endothelial-denuded lymphangions</i> (n = 10)	ЛС при перитоните <i>Peritonitis-affected lymphangions</i> (n = 10)	ЛС без эндотелия <i>Endothelial-denuded lymphangions</i> (n = 10)
10 ⁻⁸	96,2 ± 1,4	91,1 ± 0,7*	131 ± 3,9*	101,7 ± 3,4
10 ⁻⁷	84,9 ± 0,93	77,8 ± 0,6*	95,8 ± 3,5	96,8 ± 3,2
10 ⁻⁶	98,1 ± 1,07	67,9 ± 0,4*	97,9 ± 5,2	102,2 ± 3,1
10 ⁻⁵	84,9 ± 1,4	85,6 ± 1,1*	95,4 ± 5,7	98,2 ± 2,9
10 ⁻⁴	100 ± 1,3	85,9 ± 0,5	100 ± 4,2	96,6 ± 4,9

Примечание. ЛС — лимфатические сосуды. Данные представлены в относительных единицах (среднее ± стандартная ошибка). *статистически значимые различия по сравнению с фоновыми значениями ($p < 0,05$)

The data are presented as mean and standard error. * $p < 0.05$

схожим с реакциями лимфангионов при перитоните, но уменьшение частоты фазных сокращений под действием серотонина в диапазоне концентраций 10⁻⁸ – 10⁻⁵ М было более существенным, что, по-видимому, свидетельствует об активации 5-НТ₁, 5-НТ₄ или 5-НТ₇ типов рецепторов: При этом серотонин во всем диапазоне концентраций не приводил к статистически значимому изменению амплитуды фазных сокращений лимфангионов без эндотелия по отношению к ее фоновому уровню.

Обсуждение

Эволюционно сложилось, что лимфатическая система первой реагирует на попадание чужеродных агентов во внутреннюю среду организма. Исходно в иммунный ответ вовлекаются иммунокомпетентные клетки и лимфатические сосуды. В процессе иммунного ответа формируется стаз в лимфатической системе, что, с одной стороны, локализует воспаление, а с другой, в случае развития перитонита, наблюдается усиление интоксикации организма. К настоящему моменту известны способы, с применением которых можно стимулировать лимфоток в интактных лимфатических сосудах. Вопрос коррекции моторики в патологических условиях (в частности, при воспалении) до сих пор остается открытым.

Результаты исследования показали, что через 1 сутки острого перитонита существенно угнетается фазная активность лимфангионов. Аналогичным образом, путем моделирования на мышах был получен экспериментальный лимфостаз, сопровождающийся утратой сократительной функции лимфатических сосудов и

подтверждающий роль воспалительных механизмов в его патогенезе [8].

В качестве возможных причин замедления моторики в лимфангионах во время перитонита можно рассмотреть угнетающий эффект эндотоксинов на пейсмейкерные клетки, который уменьшает частоту фоновой фазной активности, а также снижение содержания таких модуляторов работы водителя ритма, как биогенные амины [2, 9]. В нашей работе выявлено, что через 1 сутки от начала воспаления серотонин продолжает стимулировать моторику в лимфангионах, причем, как и в интактных сосудах, так и при перитоните проявляется только положительный инотропный эффект тестируемого вещества. Схожие результаты проявлялись при массивной дегрануляции тромбоцитов – влияние серотонина и других хемокинов приводило к гипертензии в артериях легких, а угнетение моторики в этих сосудах было вызвано дефицитом тромбоцитарных производных цитокинов [10].

Ранее в наших исследованиях было показано, что в интактном кишечном стволе серотонин стимулирует моторику через 5-НТ₂ рецепторы и α_2 -адренорецепторы на эндотелиоцитах [6]. Учитывая, что эффект серотонина проявляется только в низких концентрациях, можно сделать вывод, что чувствительность эндотелиальных рецепторов этих двух типов при перитоните снижается.

В кровеносных сосудах выделяют три типа реагирования эндотелия на различные факторы: нормореактивно-декрементный – при данном типе реагирования чувствительность эндотелиальных рецепторов сохраняется, но наблюдается более быстрое освобождение из депо

Таблица 2.

Параметры сократительной активности изолированных лимфангионов под действием серотонина при экспериментальном каловом перитоните по отношению к лишенным эндотелия лимфангионам.

Table 2.

The influence of 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) on the contraction frequency and amplitude in mesenteric lymphatic vessels at peritonitis-affected lymphangions and endothelial-denuded lymphangions.

эндотелиальных вазодилататоров, а возможно, и истощение эндотелиальных ферментных систем; гиперреактивно-декрементный – при данном типе реагирования повышенная чувствительность рецепторов микрососудистого эндотелия сочетается с более быстрым освобождением эндотелиальных депо и истощением эндотелиальных ферментных систем; гипореактивно-декрементный – при данном типе реагирования наблюдается разбалансировка микрососудистого ответа, которая проявляется в снижении чувствительности микрососудистых эндотелиальных рецепторов и ускоренном истощении ферментных систем и депо вазодилататоров в эндотелии микрососудов [3].

В лимфатических сосудах через 1 сутки развития перитонита происходит разбалансировка микрососудистого ответа, проявляющаяся снижением чувствительности эндотелиальных рецепторов и ускоренным истощением ферментных систем и депо вазодилататоров в эндотелии микрососудов, то есть по аналогии с кровеносными сосудами лимфангионы реагируют на 5-НТ при воспалительном процессе по гипореактивно-декрементному типу [3].

В наших работах показано, что эндотелийзависимый механизм действия серотонина в интактных лимфатических сосудах частично связан с угнетением синтеза NO [6]. Исследователями показано, что причиной индуцированной эндотоксином сосудистой гипореактивности являются высокие уровни циркулирующего оксида азота NO, которые приводят к тяжелой гипотензии, плохой перфузии тканей и полиорганной недостаточности [11]. Таким образом, снижение чувствительности эндотелиоцитов к серотонину связано с избыточным выделением оксида азота в сыворотку крови под влиянием эндотоксинов [12].

Второй аспект механизма действия серотонина, выявленный в наших исследованиях, связан с изменением синтеза простагландинов в лимфангионах [6]. Простагландин-опосредованная модуляция механизма действия серотонина обнаружена в нейронах [13].

Ответные реакции на 5-НТ у деэндотелизированных лимфангионов проявлялись в форме отрицательного хронотропного ответа, что подтверждает наличие на миоцитах лимфангионов 5-НТ₁, 5-НТ₄ или 5-НТ₇ типов рецепторов, через которые серотонин угнетает фазную активность сосудов [14, 15]. Подобные результаты получены ранее – в лимфатических сосудах морской свинки обнаружены 5-НТ₇ рецепторы [14]. Активация этих типов рецепторов серотином при выраженной дисфункции эндотелия приведет к угнетению моторики в лимфангионах и снижению лимфотока. В изолированных лимфатических сосудах овцы снижение частоты фазных сокращений происходило в результате активации 5-НТ₄ рецепторов [15].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что патологические изменения в лимфатических сосудах при перитоните схожи с таковыми в кровеносных сосудах. Через 1 сутки перитонита в эндотелиоцитах лимфангионов происходит угнетение синтеза и выделения NO и простагландинов, а также изменение характера реакций на серотонин. Сохранение стимулирующего действия 5-НТ в низких концентрациях на моторику лимфангионов при перитоните позволяет рассматривать его как стимулятор лимфотока для восстановления гомеостаза в интерстициальном пространстве.

Таким образом, на основании результатов исследования можно утверждать, что развитие перитонита сопровождается формированием дисфункции эндотелия в лимфатических сосудах. Медикаментозное воздействие, направленное на коррекцию этого состояния, будет способствовать стимуляции кровотока и лимфотока на микроциркуляторном уровне, более активной санации патологического очага, снижению эндотоксиновой агрессии и улучшению прогноза динамики перитонита. Модуляторы лимфотока следует использовать с учетом состояния синтетических процессов в эндотелиоцитах (синтеза NO и простагландинов) и измененной реактивности лимфангионов.

Литература / References:

1. Чернядьев С.А., Булаева Э.Б., Кубасов К.А. Патогенетические аспекты развития пареза кишечника при перитоните. *Проблемы стоматологии*. 2016;12(4):84-89 [Chernyadev SA, Bulaeva EI, Kubasov KA Pathogenetic aspects of the development of intestinal paresis in peritonitis. *Actual Problems in Dentistry*. 2016;12(4):84-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2016-12-4-84-89>
2. Белик Б.М. Оценка клинической эффективности препарата серотонина адипат в лечении и профилактике синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;9:76-82 [Belik BM. Evaluation of clinical efficacy of serotonin adipate in treatment and prevention of enteral insufficiency syndrome at generalized peritonitis. *Pirogov Russian Journal of*

- Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2016;9:6-82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016976-82>
3. Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Севостьянова И.В. Анализ реактивности эндотелия микрососудов кожи при хронической сердечной недостаточности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017;16(4(64)):50-55 [Polunina OS, Voronina LP, Polunina EA, Sevostyanova IV. Analysis of the reactivity of the endothelium of microvessels of the skin in chronic heart failure. *Local Microcirculation = Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2017;16(4(64)):50-55. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-50-55>
 4. Behringer EJ, Scallan JP, Jafarnejad M, Castorena-Gonzalez JA, Zawieja SD, Moore JE Jr, Davis MJ, Segal SS. Calcium and electrical dynamics in lymphatic endothelium. *J Physiol.* 2017;595(24):7347-7368. <https://doi.org/10.1113/JP274842>
 5. Liu HN, Hirata H, Okuno Y, Okabe M, Furukawa K. Dopamine and Serotonin Receptors Cooperatively Modulate Pacemaker Activity of Intestinal Cells of Cajal. *Chin J Physiol.* 2018;61(5):302-312. <https://doi.org/10.4077/CJP.2018.BAH607>
 6. Егорова А.А., Петунов С.Г., Авраменко Е.А. Влияние серотонина на лимфатические сосуды белой крысы. Роль эндотелия. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2010;1(37):79-82 [Egorova AA, Petunov SG, Avramenko EA. Influence of endothelium on the 5-HT effect on lymphatic vessel. *Local Microcirculation = Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2010;1(37):79-82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-1-79-82>
 7. Felsing DE, Canal CE, Booth RG. Ligand-directed serotonin 5-HT_{2C} receptor. *Eur J Pharmacol.* 2019;848:131-139. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.037>
 8. Jiang X, Nicolls MR, Tian W, Rockson SG. Lymphatic Dysfunction, Leukotrienes, and Lymphedema. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:49-70. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034008>
 9. Кубышкина Н.А., Гайворонская В.В. Эндотоксин-индуцированные изменения функциональной активности лимфатических сосудов. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2014;(4):205-211 [Kubyschkina NA, Gaivoronskaya VV. Endotoxin induced alterations of functional activity of lymphatic vessels. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2014;(4):205-211. (In Russ.)]
 10. Kazimierczyk R, Kamiński K. The role of platelets in the development and progression of pulmonary arterial hypertension. *Adv Med Sci.* 2018;63(2):312-316. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.04.013>
 11. Punzi S, Belloli C, Gogny M, Desfontis JC, Mallem MY. Change in vascular smooth muscle response to 5-HT due to short- or long-term endothelial denudation of the bovine digital vein. *Vet J.* 2016;207:154-159. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.007>
 12. Shih CC, Hsu LP, Liao MH, Yang SS, Ho ST, Wu CC. Effects of SPAK on vascular reactivity and nitric oxide production in endotoxemic mice. *Eur J Pharmacol.* 2017;814:248-254. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.08.038>
 13. Singh AK, Zajdel J, Mirrasekhian E, Almoosawi N, Frisch I, Klawonn AM, Jaarola M, Fritz M, Engblom D. Prostaglandin-mediated inhibition of serotonin signaling controls the affective component of inflammatory pain. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1370-1374. <https://doi.org/10.1172/JCI90678>
 14. Chan AK, von der Weid PY. 5-HT decreases contractile and electrical activities in lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery: role of 5-HT₇-receptors. *Br J Pharmacol.* 2003;139(2):243-254. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705264>
 15. McHale NG, Thornbury KD, Hollywood MA. 5-HT inhibits spontaneous contractility of isolated sheep mesenteric lymphatics via activation of 5-HT₄ receptors. *Microvasc Res.* 2000;60(3):261-268. <https://doi.org/10.1006/mvre.2000.2275>

Сведения об авторах

Егорова Александра Алексеевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195067, Россия г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47, корп. 9).

Вклад в статью: написаны разделы: введение – 30%, материал и методы – 70%, результаты – 100%, обсуждение – 20%, выводы – 50%.

ORCID: 0000-0002-7931-6184

Авраменко Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7, корп. 9).

Вклад в статью: написаны разделы: введение – 70%, материал и методы – 30%, обсуждение – 80%, выводы – 50%.

ORCID: 0000-0001-5887-7102

Статья поступила: 15.07.2020г.

Принята в печать: 29.08.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexandra A. Egorova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Physiology, Mechnikov North-Western State Medical University (47/9, Piskarevskiy Prospekt, St. Petersburg, 195067, St. Petersburg, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7931-6184

Dr. Ekaterina A. Avramenko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Surgery, St. Petersburg State University (7-9, Universitetskaya Naberezhnaya, St. Petersburg, 199034, St. Petersburg, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5887-7102

Received: 15.07.2020

Accepted: 29.08.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.