

УДК 577.3:612.337:616–003.725.616.348–002

*В.В. СОЛТАНОВ, В.А. СЕРГЕЕВ, Л.М. КОМАРОВСКАЯ*

## **МЕХАНИЗМЫ МОДУЛЯЦИИ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В УСЛОВИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛИТА**

*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

Согласно результатам исследований в процессе развития воспаления в толстой кишке происходят значительные преобразования в функциональных связях желудка и кишечника с ЦНС. Установлено, что механические, химические раздражения рецепторов различных участков ЖКТ вызывают у колитных животных торможение тонической эфферентной импульсации в волокнах вегетативных нервов, а не активирующей реакции, как отмечается в контроле. Эффекты рефлекторного угнетения активности характерны для симпатических волокон брыжеечных, селезеночного и особенно для эфферентных проводников вагуса под диафрагмой. Кроме того, в этих опытах обнаружено существенное падение суммарной импульсации нейронов медиальной РФ продолговатого мозга как спонтанной, так и при раздражении интероцепторов, что связано с ослаблением афферентной импульсации в вагусе под диафрагмой. Подобные эффекты, как показано, вызываются и введением внутрибрюшинно или в различные отделы ЖКТ эндотоксина. Вероятно, ЛПС и продуцируемые под их влиянием провоспалительные цитокины, реализуют свое действие в ослаблении синаптической передачи возбуждения в нервных центрах регуляции вегетативных функций.

В процессе формирования по общепринятой методике колита, эфферентная импульсация брыжеечных нервов падает по частоте и амплитуде, что влечет за собой сильные изъязвления слизистой оболочки кишки. Такого рода повреждения наступают уже в острых опытах на животных (крысах), но более выражены в хронических экспериментах, через 4–6 суток. Эти опыты свидетельствуют о важной роли эфферентных волокон данных нервов, их тонической активности в поддержании естественной регуляции защитной функции ЖКТ.

В условиях экспериментального колита или действия ЛПС у крыс постоянно регистрируются инвертированные по направленности ответы гладких мышц (судя по потенциалам) желудка или кишечника в ответ на действие адекватных препаратов (А, НА, аденозин, гидрокортизон), а также на раздражение механорецепторов. По сравнению с контролем (торможение моторики) возникали в основном стимулирующие реакции.

Согласно данным всех проведенных исследований, микроорганизмы кишечника, цитокины, эндотоксины, медиаторы образуют в совокупности важное гуморальное звено (наряду с нервным) коммуникаций в механизмах реализации периферических и центральных взаимосвязей как в условиях возникновения воспалительных реакций в ЖКТ, так и в других ситуациях изменений двусторонних отношений интестинальная микробиота – мозг.

*Ключевые слова:* колит, эндотоксины, микробиота, липополисахарид, вагус, брыжеечные нервы, толстая кишка, эфферентная импульсация, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Представления об участии микрофлоры, эндогенных физиологически активных веществ в процессе воспаления и расстройств моторики кишечника значительно расширены в последнее время. Обширная группа симбионтов, заселяющая ЖКТ, оказывает существенное влияние на пищеварение, иммунитет и ряд других функций, включая развитие кишечного эпителия и его активность. Воспалительные расстройства сопряжены с изменением соотношения и количества многих видов бактерий в кишке. Имеются доказательства, что начальные этапы и продолжительность различных заболеваний зависят от микрофлоры полости кишки [1]. Несбалансированность между защитными и патогенными видами бактерий в полости, снижение барьерной функции и повреждение слизистого слоя приводят к повышению количества плотно соединенных со слизистой оболочкой бактерий у пациентов при болезни воспаленного кишечника [2] и возникновению чрезмерных аутоиммунных реакций к нормальной микрофлоре [3]. Дисбиоз микрофлоры кишки, последующие функциональные расстройства, обусловлено рядом факторов, среди которых преобладают стрессовые ситуации, пищевые предпочтения, генетические особенности и другие трудно учитываемые причины. Инфузия ЛПС безмикробным крысам вызывает у них хроническое кишечное воспаление [4]. В таких случаях

бактериальные кишечные ЛПС можно рассматривать в качестве одного из главных компонентов в цепи последовательных превращений в слизистой оболочке, лежащих в основе нарушений регуляторных процессов, как на местном, так и на системном, межсистемном уровнях.

В настоящей работе приведены результаты исследований по означенной тематике, выполненных группой сотрудников. Экспериментальные данные получены в опытах на наркотизированных крысах. Колит вызывали введением в дистальную часть ободочной кишки 4% раствора уксусной кислоты за 1–12 суток до основного эксперимента. О повреждении слизистой оболочки судили по общепринятым в литературе показателям [5, 6]. Основной методический прием – анализ электрической активности висцеральных нервов, потенциалов гладких мышц кишки. Другие особенности методики приводятся по ходу изложения материалов.

**Роль эфферентных волокон в формировании повреждений.** В наших исследованиях с моделированием повреждений слизистой оболочки установлено, что процессы развития структурных нарушений в толстой кишке регулярно сопряжены с угнетением тонической импульсации симпатических волокон брыжеечных нервов и повышением моторики данного органа [7]. Кроме того, как установлено, только денервация кишечных сегментов перерезкой брыжеечных нервов приводит к подобным указанным повреждениям в слизистой оболочке, но менее выраженным. Кроме того, формирование воспалительной реакции в условиях предварительной перерезки, соответствующего раздражаемому участку кишки, брыжеечных нервов приводит к более значительным повреждениям слизистой оболочки (таблица 1). В целом такого рода полученные данные свидетельствуют о важной роли тонического адренергического контроля в поддержании иммунного статуса кишечника. Как известно, симпатические эфферентные волокна внутренних органов оказывают посредством адренорецепторов ингибирующее влияние на иммунные клетки [8, 9]. В связи с этим ослабление такого рода контроля в кишечнике должно способствовать повышению воспалительных реакций, выявленных в наших исследованиях.

**Табл. 1.** Повреждения слизистой оболочки ободочной кишки в начальной (4 часа) стадии развития экспериментального колита

Серия опытов	Площадь всех повреждений, см <sup>2</sup>
Интактные крысы	0,05±0,01 (6)
Колит	2,87±0,48* (7)
Десимпатизация	2,05±0,28* (6)
Десимпатизация + колит	4,74±0,80* (8)

Примечание: Знак \* – достоверные эффекты ( $P < 0,05$ ) по отношению к показателям в контроле.

Согласно другим, характеризуемым ниже данным, эндотоксины, представляя собой основополагающие факторы в возникновении и поддержании патологических процессов путем стимуляции продукции в кишке цитокинов, других физиологически активных веществ, распространяют свое действие на местные механизмы регуляции функций, а также на интероцептивные рефлекторные реакции, реализуемые на уровне нервных центров и периферических вегетативных ганглиев в период формирования воспаления в ЖКТ.

**Локальные и рефлекторные эффекты действия раздражителей.** Прежде всего обращают на себя внимание факты об особенностях местных влияний ряда физиологически активных веществ на моторику толстой кишки, проявляющихся в инверсии ответов после формирования очага воспаления в слизистой оболочке. Как оказалось, инфузия в полость воспаленной ободочной кишки или нанесение на серозную оболочку адреномиметика норадреналина приводила к сократительным реакциям гладких мышц, показателем чего служило увеличение амплитуды медленноволновой электрической активности кишки и появление спайковых разрядов [5]. В контрольных же экспериментах регистрировались типичные для нормы ингибирующие ответы. Аденозин, инъецируемый в полость толстой кишки на фоне воспаления слизистой оболочки, вызывал противоположные тормозным в контроле [6, 11] реакциям, усиление моторики, на что указывало появление быстрых потенциалов гладких мышц [11]. Подобные изменения ответов гладких мышц имеют место при введении в кишку гидрокортизона [10]. Испытывались и другие эндогенные вещества. Эндотоксин, стимулирующий в контрольных опытах двигательную активность кишки, оказывал у колитных крыс ингибирующее влияние [10]. Примечательно, что отмеченные инвертированные ответы гладких мышц регистрировались после инфузии применяемых раздражителей и в неповрежденную поперечную, восходящую ободочную и слепую кишку. Отмеченные преобразования при колите объясняются скорее всего перераспределением активности

типов и подтипов рецепторов. Согласно имеющимся сведениям, пусковые влияния на гладкие мышцы аденозин оказывает через A<sub>2</sub>, тормозные – A<sub>1</sub> рецепторы, а суммарный ответ зависит от степени возбуждения тех и других рецепторных приборов [11].

Наряду с локальными, на уровне толстой кишки, существенную роль по нашим данным играют изменения отдаленных, рефлекторных взаимосвязей внутренних органов. Судя по литературе, исследования системных нейрогуморальных реакций органов пищеварения в условиях патологии не получили должного развития. В условиях острых и хронических заболеваний кишечника, повышение проницаемости слизистой оболочки и изменения содержания биологически активных веществ в периферической крови, в том числе и провоспалительных цитокинов, могут трансформироваться функциональные взаимосвязи между органами системы пищеварения [12]. Как показывают наши исследования, при раздражении механорецепторов ободочной кишки посредством растяжения баллоном известные тормозные реакции желудка [13] преобразуются в стимулирующие в серии экспериментов с формированием воспаления в слизистой оболочке толстой кишки [10].

Использовали, как и ранее, физиологически активные вещества, являющиеся аналогами местных эндогенных соединений [14–16]. Установлено, что после введения в просвет ободочной кишки ЛПС происходит уменьшение амплитуды спонтанной электрической активности гладких мышц тощей кишки. Одновременно с этим отмечается ослабление активности двенадцатиперстной кишки. Если означенное воздействие на рецепторы производится на фоне сформированного воспаления в ободочной кишке, то, как правило, регистрируются противоположные по направленности ответы, представленные усилением активности в проксимальных отделах кишечника [10, 14]. В обеих сериях экспериментов реакции гладких мышц отличаются относительно большой продолжительностью в течение всего времени наблюдений, составляющего не менее 50–90 мин.

Другие исследованные раздражители вызывают подобные трансформации. Так, реакции гладких мышц тощей, двенадцатиперстной кишки, регистрируемые в условиях экспериментального колита после инфузии в толстую кишку раствора аденозина, становятся стимулирующими – противоположными по направленности в сравнении с контролем [11, 14]. Инверсия тормозных в стимулирующие рефлекторные ответы гладких мышц желудка наблюдается и при введении в ободочную кишку гидрокортизона [10]. Не являются исключением из общей тенденции изменения висцеро-висцеральных рефлексов и эффекты стимуляции рецепторов ободочной кишки раствором ацетилхолина, поскольку в условиях колита установлено появление активирующих реакций гладких мышц (увеличение амплитуды потенциалов) гастродуоденальной зоны вместо наблюдаемых в контроле тормозных ответов [15]. Перечисленные результаты исследований указывают таким образом о существовании вполне четкой закономерности – инверсии направленности реакций гладких мышц желудка, тонкой кишки, наступающей в период развития и сформировавшегося колита. Характеризуемые эффекты изменений типичных для нормы рефлекторных реакций указывают на существенные нарушения моторики кишки, причем длительно сохраняющиеся в эксперименте в течение 5–7 суток. Экспериментальные материалы получены в результате использования адекватных раздражителей, физиологически активных веществ, имеющих соответствующие рецепторы в кишечнике – глюкокортикоидов, липополисахаридов, норадреналина, аденозина, ацетилхолина. Действие при колите в наших опытах этих препаратов на ободочную кишку из тормозного преобразуется в стимулирующее.

Как установлено, у животных с колитом инвертация рефлекторных реакций происходит и в проксимальных отделах ЖКТ в случае применения пищевого раздражителя, молока, а также обычной воды. Если в контроле введение молока в желудок приводило к расслаблению гладких мышц как данного органа, так и двенадцатиперстной кишки (известный процесс рецептивной релаксации), то на фоне сформированного колита регистрировали противоположный по направленности ответ – стимуляцию моторных реакций гастродуоденальной зоны. Важно подчеркнуть, что данный инвертированный эффект сохранялся у крыс с воспалением в ободочной кишке и в условиях ваготомии или, в другой серии опытов, и после внешней децентрализации желудка и кишечника (после ваготомии и перерезки всех постганглионарных, краниальных и каудальных брыжеечных нервов) [16, 19]. Последние факты дают основание полагать, что передача отмеченных влияний с толстой кишки опосредуется гуморальным путем. Подтверждением тому служат последующие серии экспериментов, направленных на изучение эфферентной импульсации в различных висцеральных нервах.

Все описанные экспериментальные данные свидетельствуют, кроме того, что многие эндогенные физиологически активные вещества, продуцируемые в толстой кишке, выступают в роли

стимуляторов рецепторных приборов чувствительных волокон в слизистой оболочке, дают начало висцеро-висцеральным рефлекторным реакциям. Отмеченные сведения вносят значительные коррективы в существующие представления о механизмах реакций, инициируемых раздражением рецепторов толстой кишки, особенно в условиях развития воспалительных процессов в кишечнике.

Иные взаимоотношения складываются, судя по результатам наших опытов, с так называемыми «нисходящими» влияниями раздражения механорецепторов с проксимальных на дистальные отделы ЖКТ. По данным литературы желудок оказывает возбуждающие влияния на моторику илеоцекальной области кишечника и толстой кишки [13]. В соответствии с отмеченными сведениями растяжение в наших опытах пилорической части желудка баллоном сопровождалось усилением высоковольтной спайковой активности гладких мышц ободочной кишки, что является показателем возникновения либо интенсификации сокращений кишки. Эти моторные эффекты не только сохранялись у животных с экспериментально индуцируемым колитом, но и значительно увеличивались по амплитуде потенциалов и продолжительности. Так, в контроле площадь регистрируемой после раздражения высоковольтных быстрых потенциалов составляла  $15,3 \pm 0,82$  мкВ·с, продолжительность фазы активации  $10,1 \pm 3,19$  с, при колите соответственно  $41,5 \pm 8,97$  мкВ·с и  $19,6 \pm 3,64$  с ( $p < 0,001$ ). Последние факты отражают процесс повышения по сравнению с нормой интенсивности рефлекторных моторных реакций ободочной кишки вслед за раздражением механорецепторов желудка. Подобные реакции усиления активирующих влияний на двигательную активность и ускорения транзита нейтрального красителя ободочной кишки получены у колитных крыс при стимуляции хемо- и механорецепторов слепой кишки [17, 18].

**Рефлекторные реакции эфферентных волокон, потенциалы нейронов РФ.** Растяжение в этих опытах краниального участка толстой кишки баллоном, введенным в ее просвет (давление 25–30 мм рт.ст.), сопровождается четкими эффектами увеличения частоты и амплитуды спонтанной эфферентной импульсации в брыжеечном нерве тощей кишки [20]. После прекращения раздражения активность возвращается к исходному уровню. Иная картина отмечается в аналогичных опытах, проведенных на 3–5 сутки развития колита. Обращает на себя внимание прежде всего тот факт, что исходная, тоническая центробежная активность брыжеечных нервов того же отдела кишки значительно менее выражена. Более того, растяжение ободочной кишки в части опытов (35%) приводит к угнетению регистрируемых показателей. В других случаях эффекты раздражения отсутствуют, либо (37%) возникают возбуждающие реакции, которые оказываются намного слабее в сравнении с контролем. Согласно результатам количественной оценки двух серий экспериментов средняя амплитуда колебаний интегрированной фоновой эфферентной импульсации в контроле составляла  $46,25 \pm 0,76$  мкВ ( $n=12$ ), а после формирования воспаления в нисходящей ободочной кишке – всего лишь  $8,63 \pm 0,2$  мкВ ( $n=11$ ),  $p=0,001$  [20]. Следует также отметить, что рефлекторные изменения активности симпатических эфферентных волокон на растяжение кишки колитных крыс недостоверны. Таким образом, в условиях экспериментального колита наступает значительное ослабление тонической эфферентной импульсации брыжеечных нервов тощей кишки, а рефлекторные ответы ее модуляции весьма незначительны и наблюдаются лишь в части опытов. Вследствие таких преобразований нервного контроля значительно ослаблены механизмы торможения моторики кишки.

Об этом свидетельствуют и данные по регистрации эфферентной импульсации в ободочном нерве, который содержит симпатические центробежные волокна, иннервирующие толстую кишку [21]. Умеренное по силе растяжение проксимальной части ободочной кишки баллоном приводит к увеличению в большей степени межзальной импульсации в этом нерве. Ответы существенно изменяются в период острого колита. Значения амплитуды фоновой активности оказываются, как правило, намного меньше по сравнению с контролем. Если в контрольных сериях экспериментов средние значения фоновой суммарной импульсации составляли  $28 \pm 0,9$  мкВ, то в стадии острого колита – только  $6,8 \pm 0,2$  мкВ ( $n=7$ ,  $p < 0,001$ ), а растяжение кишки остается без эффектов.

По мнению многих авторов в развитии расстройств кишечника при воспалении решающую роль могут играть эндотоксины. Поэтому вполне допустимо предположение, что в период развития воспаления в слизистой оболочке ободочной кишки эндогенные токсины проявляют свое действие в описанных выше симпатингибирующих эффектах. И действительно, в тех же, как и прежде, методических условиях проведения острых экспериментов введение в ободочную кишку экзогенного ЛПС (1–10 мкг) имело своим следствием угнетение тонической эфферентной активности симпатических волокон ободочного и краниальных брыжеечных нервов. Симпатингибирующие реакции развивались через 5–10 мин и сохранялись на однократную фазу препарата в течение всего

опыта, который длился не менее 2-х часов. Растяжение ободочной кишки баллоном до применения ЛПС приводило, как обычно, к рефлекторному увеличению показателей эфферентной активности. По результатам количественной оценки изменений импульсации по сравнению с контролем установлено, что средние значения амплитуды суммарной фоновой активности краниальных брыжеечных нервов уменьшались с 46,2 мкВ до 9,2 мкВ ( $P < 0,01$ ,  $n=6$ ), ободочного – с 28,09 мкВ до 7,4 мкВ ( $P < 0,01$ ,  $n=7$ ).

В постганглионарных нервных ветвях чревного сплетения также отмечается угнетение симпатической эфферентной импульсации вслед за инфузией 10 мкг ЛПС в желудок. Происходит значительное падение активности нервов на длительный период, до 2 часов и более [21]. Вместе с тем, желудок оказывается наименее чувствительным среди отделов ЖКТ к эндотоксину, поскольку доза (1мкг) вводимого препарата была неэффективной.

В описываемых сериях экспериментов проведен аналогичный анализ активности эфферентных волокон дорсального ствола вагуса под диафрагмой [21], регистрируемой в тех же, как и прежде, условиях. Фоновая импульсация нерва представлена, надо подчеркнуть, сравнительно слабо выраженными по амплитуде потенциалами и сохраняется на некотором постоянном уровне (с небольшими отклонениями) без посторонних воздействий на интероцепторы. При растяжении ободочной кишки отмечается незначительное увеличение активности по частоте и амплитуде.

Раздражение механорецепторов ободочной кишки колитных крыс, как и при регистрации реакций симпатических эфферентных волокон, вызывает снижение спонтанной импульсации эфферентов вагуса. Как правило, в этих опытах наблюдалось ослабление тонической эфферентной импульсации. Так, в сравнении с соответствующими характеристиками спонтанной активности в контроле уровень достоверности ( $P$ ) падения частоты фоновой (регистрируемой до раздражений рецепторов кишки) эфферентной импульсации вагуса у колитных крыс составил  $< 0,001$ , амплитуды – был равен 0,08. Для сравнения с отмеченными данными в просвет ободочной кишки вводили ЛПС до формирования воспаления. В таких случаях в эфферентах вагуса возникает довольно быстро (латентный период меньше 1 мин) тормозная реакция, т.е. спонтанная импульсация угнетается. По данным всей серии опытов ( $n=6$ ) средняя частота импульсации составляла в фоне –  $136 \pm 5$  имп/с, а при действии ЛПС –  $22 \pm 7$  имп/с ( $p < 0,001$ ); амплитуда, соответственно –  $4,2 \pm 0,5$  мкВ и  $2,8 \pm 0,4$  мкВ ( $p < 0,08$ ). Растяжение ободочной кишки, производимое на фоне действия ЛПС, инфузируемого в толстую кишку, остается без реакции изменений эфферентной активности блуждающего нерва [21]. Следует отметить, что введенный в ободочную кишку ЛПС в условиях экспериментального колита вызывает резкое и глубокое торможение исходной импульсации на длительное время. Средняя частота импульсации во всех этих опытах составляла: в фоне –  $56 \pm 12$  имп/с, в реакции – 13 имп/с,  $p < 0,01$ ; амплитуда соответственно  $2,8 \pm 0,2$  мкВ и  $1,9 \pm 0,04$  мкВ,  $P < 0,006$  ( $n=6$ ).

Активность симпатических волокон селезеночного нерва отличается не ингибирующей, как обычно, а стимулирующей реакцией при действии ЛПС на слизистую оболочку ободочной кишки. Но тот же раздражитель у колитных крыс имеет своим следствием тормозную реакцию [22].

Проведенные исследования позволяют заключить, что в процессе развития колита происходило существенное ослабление тонической импульсации и рефлекторных реакций эфферентных волокон вагуса под диафрагмой, (как и брыжеечных нервов), о чем свидетельствуют факты снижения по частоте и амплитуде фоновой импульсации и отсутствия реакции на раздражение механорецепторов ободочной кишки. Таким образом, при возникновении воспаления в толстой кишке изменения в нервно-рефлекторной регуляции функции связаны с угнетением симпатического и парасимпатического эфферентного звена эффектов, не ограничиваются толстой кишкой, а распространяются на весь ЖКТ, т.е. носят системный характер и служат показателем большой зависимости процессов нервной регуляции висцеральных функций от ЛПС грамм-отрицательных микроорганизмов и провоспалительных цитокинов.

Вместе с тем полученные данные свидетельствуют, что в условиях колита эндотоксины представляют собой основополагающие факторы поддержания патологических процессов путем стимуляции продукции в кишке цитокинов, других физиологически активных веществ, действие которых распространяется на местные механизмы регуляции функций и системные нервно-гуморальные интероцептивные рефлекторные реакции. Представленные экспериментальные факты о модуляции активности симпатических и парасимпатических нейронов служат доказательством реагирования сегментарных и надсегментарных центральной нервной системы структур на периферическое действие эндотоксинов.

В ряде исследований, в которых анализировали электрическую активность нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, установлено, что инфузия ЛПС (10мкг) в тощую кишку сопровождается усилением регистрируемой внеклеточно микроэлектродом суммарной импульсации нейронов, а в ободочную, наоборот – угнетением активности РФ. Эти реакции существенно преобразуются, если раздражитель инфузируется на фоне колита: с тощей кишки ответы становятся ингибирующими в виде торможения на длительный период потенциалов ( $\approx 30$  мин), а с ободочной кишки тоническая (фоновая) активность нейронов РФ не изменяется [23, 24]. Следовательно, в условиях экспериментального колита происходит нарушение афферентных связей толстой и дистальной части тонкой кишки с продолговатым мозгом. Эти эффекты сопряжены с выявленными в электронномикроскопических исследованиях структурными перестройками. Так, в отличие от контрольных экспериментов, в ядре солитарного тракта на 4-е сутки колита обнаружено разрастание глии, распад дендритов и аксонов. Периваскулярное пространство расширено и к капиллярам вплотную прилегают макрофаги с включенными в их цитоплазме продуктами распада клеток [25]. В дорсальном моторном ядре вагуса сосредоточено большое число везикул, возрастает количество глиальных клеток и их отростков, выявляются деструктивные изменения нервных элементов, нарушения структуры синапсов: уменьшение количества или отсутствие везикул, набухание митохондрий и разрушение их крист. В микроциркуляторном русле наступают изменения, подобные наблюдаемым в сосудах ядра солитарного тракта [25]. Эти экспериментальные материалы указывают на ослабление межнейронных связей в продолговатом мозге при колите, что и проявляется в ослаблении нервного контроля функций ЖКТ.

Как следует из дальнейших исследований, РФ продолговатого мозга играет решающую роль в организации ответных реакций на интероцептивные воздействия. Так, внутрибрюшинное введение 10 мкг ЛПС в остром эксперименте сопряжено с хорошо выраженным, статистически достоверным угнетением тонической внеклеточно регистрируемой импульсной активности дорсомедиальной бульбарной РФ на 35–50% от исходных, фоновых значений частоты. Латентный период ответов 15–17 мин, продолжительность – более 2 часов. В этих же экспериментах регистрировали изменения в содержании КА, проявляющиеся в генерализованных эффектах. Установлено достоверное уменьшение содержания норадреналина и адреналина в надпочечниках и повышение этих показателей в других тканях – сердце, селезенке, крови, а также норадреналина в лимфатических узлах брыжейки [26].

На введение внутрибрюшинно 40 мкг ЛПС получены такие же изменения КА в отмеченных выше тканях. Дополнительно установлено повышение норадреналина и адреналина в подвздошной кишке, гипоталамусе, продолговатом мозге. По прошествии 5 часов инъекции ЛПС содержание КА в тканях снижено, кроме повышенного уровня адреналина в надпочечниках и селезенке [26].

**Гуморальные пути взаимодействий.** В связи с представленными выше экспериментальными данными, указывающими на угнетение, а также на инверсию центрально обусловленных рефлекторных взаимосвязей внутренних органов во время острой фазы воспаления, на передний план в таких ситуациях выступают и становятся доминирующими периферические внецентральные взаимодействия органов вегетативной сферы организма. Получены конкретные доказательства этого положения.

Регистрировали одновременно потенциалы гладких мышц различных отделов ЖКТ. Денервация ЖКТ осуществлялась путем перерезки под диафрагмой вентрального и дорсального стволов блуждающего нерва (ваготомия), а также всех постганглионарных нервов в области чревной, краниальной и каудальной брыжеечной артерий (для устранения связей желудка и кишечника с краниальными и каудальными брыжеечными ганглиями) до регистрации указанных показателей. Кроме того, на границе с *rectum* производили перерезку толстой кишки вместе с тазовыми нервами.

Примечательно, что спонтанная электрическая активность исследуемых участков ЖКТ в условиях перерезки экстраорганных нервов представлена высокоамплитудными медленными волнами возбуждения и в сегментах тонкой кишки протекает в виде залпов электрических осцилляций. Намного чаще, чем в норме, локально возникают быстрые потенциалы, отражающие местное сокращение кишки или желудка.

Введение в желудок воды сопровождается усилением в большей или меньшей степени текущих потенциалов во всех изученных частях кишечника, в отличие от контрольных опытов, когда имеют место тормозные ответы (в условиях сохранения иннервации). В соответствии с обобщенными результатами в большей части опытов (65%) происходит увеличение амплитуды медленных импульсов гладких мышц. Как следует из данных таблицы 2, достоверные эффекты

характерны для двенадцатиперстной, подвздошной, ободочной кишки. Что касается быстрых потенциалов, которые служат показателем сократительных ответов гладких мышц, то вслед за инфузией в желудок воды также отмечаются преимущественно стимулирующие ответы, но в двенадцатиперстной кишке они недостоверны (таблица 2). Только тормозные реакции, т.е. понижение амплитуды импульсов, а также фазные ответы, наблюдаются лишь в единичных случаях, поэтому в анализ данных они не включены.

Пиковые потенциалы возникают обычно спорадически, тогда как медленные, будучи увеличенными по амплитуде, регистрируются более длительное время. Из других особенностей эффектов следует отметить большую вариабельность их латентных периодов от 40–60 с до 15 мин и относительно большая продолжительность реакций гладких мышц, наблюдаемых в течение всего эксперимента.

Подобные изменения регуляторных процессов характерны для эффектов инфузии в желудок молока, отражающих, как можно предполагать, типичную картину в ответах на пищевые раздражители в условиях нарушений иннервации ЖКТ или функциональных расстройств нервных связей с ЦНС. Так, значительное торможение (по показателям потенциалов гладких мышц) гастродуоденальной зоны, регистрируемое в норме, как показатель рецептивной релаксации, преобразуется в противоположные стимулирующие реакции после внешней денервации желудка и кишечника.

**Табл. 2.** Реакции увеличения амплитуды потенциалов (мкВ) гладких мышц кишки после введения в желудок воды в условиях денервации ЖКТ

Отдел кишки	Быстрые		Медленные	
	+	-	+	-
Двенадцатиперстная	29,2±5	44,3±5*	51,3±5	75,2±4**
Средняя часть тонкой	10,2±3	27±4**	92,4±12	144±19
Подвздошная кишка	10±2	38±10*	81±7	154,8±20**
Поперечная ободочная	14,6±2	48,8±5***	83,9±12	157±13**

Примечание. Результаты обработки данных 6-8 опытов. Цифры слева – фоновые значения, справа – эффекты на воздействие. Достоверность эффектов (\*) от 0,05 до 0,001 соответствует количеству знаков; отсутствие знака –  $p > 0,05$ .

Примечательно, что такие же активирующие, хорошо выраженные ответы на молоко возникают и на фоне сформированного колита, несмотря на денервацию этой зоны ЖКТ [27].

Следует подчеркнуть, что в контрольных опытах поперечные перерезки в области средней части тонкой кишки не устраняют реакций гладких мышц подвздошной и ободочной кишки на введение применяемых раздражителей в желудок, что служит доказательством существования гуморального пути влияний с одного участка ЖКТ на другой.

В аналогичных по методической организации экспериментах (внешняя денервация ЖКТ) изучены эффекты воздействий экзогенного ЛПС на слизистую оболочку толстой кишки. Обработка полученных материалов показала, что реакции желудка и подвздошной кишки представлены чаще (в 75% опытов) стимуляцией и реже угнетением регистрируемой электрической активности. Это относится к медленноволновым и быстрым потенциалам (таблица 3). Гладкие мышцы двенадцатиперстной, средней части тонкой кишки почти в равной мере реагировали увеличением или, в других опытах, уменьшением амплитуды потенциалов. В желудке в большей степени выражены стимулирующие ответы.

Несмотря на поперечную перерезку в контроле каудальной части тощей кишки отмеченные ответы гладких мышц желудка, двенадцатиперстной и проксимальных сегментов тощей кишки сохранялись (таблица 3). Таким образом, ЛПС, как и другие активные вещества, поступающие из кишечника в общую циркуляцию, сохраняют возможность в отсутствие внешнего нервного контроля поддерживать функциональные взаимосвязи различных отделов ЖКТ.

**Табл. 3.** Изменение амплитуды (мкВ) потенциалов гладких мышц желудка и кишки после введения в поперечную ободочную кишку ЛПС (0,5–1 мкг в 0,5 мл изотонического раствора NaCl) в условиях внешней денервации ЖКТ

Отдел ЖКТ	Быстрые		Медленные	
	+	-	+	-
	+	-	+	-

Желудок	11,4±3 32,7±4*	15,8±3,3 11±3	124,6±11,8 267,3±39**	137,3±39,9 56±10
Двенадцатиперстная кишка	20,4±4,3 50,6±18,3	27,6±1,9 13,6±1,3*	51,8±12,5 100±37,4	51,2±5,4 24±6,1*
Тощая кишка	18,3±4 90,8±31,1*	13,2±1,8 4,6±1,6*	93,7±22,7 153,3±34	78,8±14,5 35,7±7,3*
Подвздошная кишка	9,67±1,9 84,2±33*	7,9±1,4 4,3±0,97	67,4±12 113,5±19,6	66,4±20,5 22,7±7

Примечание: Реакции увеличения (+), уменьшения (-) амплитуды потенциалов. Результаты обработки 5–7 опытов по каждому отделу ЖКТ. Цифры вверху – фоновые значения, внизу – эффекты на воздействие. Остальные примечания как в таблице 1.

В серии опытов с внешней денервацией ЖКТ установлено участие гуморальных факторов в передаче периферических сигналов в эффектах изменения активности симпатических эфферентных нейронов узлов чревного сплетения. В частности, введение в желудок 1 мкг ЛПС сопровождается значительным и продолжительным угнетением эфферентной импульсации в селезеночном нерве с латентным периодом 5–10 мин, либо в постганглионарных нервах чревного сплетения в условиях денервации желудка и кишечника [28]. Последние эффекты свидетельствуют о влиянии ЛПС (прямо или опосредовано цитокинами) на активность структур ЦНС. Подобные тормозные симпатингибирующие ответы регистрируются и в контроле, когда иннервация ЖКТ не нарушалась.

Таким образом, после прерывания нервных связей ЖКТ с нервными центрами, пара- и превертебральными ганглиями сохраняется возможность взаимодействий гуморальным путем желудка и дистальных отделов кишечника, т.е. как в кранио-каудальном, так и в обратном направлении. Такие же реакции характерны для опытов, выполненных в условиях колита при сохранении нервных связей с ЦНС интактными, но на фоне угнетения (как показано выше) эфферентной импульсации в вагусе под диафрагмой, а также в краниальных, каудальных брыжеечных нервах. На этом основании сделано заключение, что в определенных ситуациях формирования патологических состояний организма происходит нарушение нервно-рефлекторных взаимосвязей внутренних органов, в частности различных отделов ЖКТ, но система сохраняет взаимосвязи в основном за счет гуморальных путей. Возбудимость структур интрамуральной нервной системы, участвующих в реализации сократительных реакций гладких мышц, в таких ситуациях повышается.

**Системные механизмы регуляции функций.** Воспалительные изменения в кишечнике существенно влияют на вегетативные функции организма как у животных, так и у человека. Четкие данные получены относительно роли адренергической иннервации. Болезнь воспаленной кишки сопряжена с торможением освобождения симпатическими эфферентными волокнами НА и уменьшением тем самым ингибирующих влияний на периферии, сопровождаемым нейрогенной секреторной диареей, или поддержанием хронического воспаления [8]. В ряде исследований продемонстрировано тормозное действие на продукцию провоспалительных цитокинов не только симпатических, но и парасимпатических эфферентных волокон [29, 30]. Вместе с тем не вызывает сомнения тот факт, что в период иммунного ответа провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и эндотоксин могут на уровне ЦНС активировать гипоталамо-гипофиз-надпочечниковую и систему других центров регуляции функции [31–33]. Микробы кишечника продуцируют многие нейроактивные вещества, действующие на коммуникации ЖКТ с мозгом, а также прямо или опосредовано на центральные нейроны. 90% серотонина, оказывающего влияния на ЦНС, производится кишечной микробиотой [32–34].

Но как оказалось, приведенные данные отражают лишь часть более сложных взаимоотношений мозг-кишечник-иммунная система. В наших, представленных выше, исследованиях установлено, что на ранних этапах развития экспериментального колита наступает глубокое и относительно продолжительное торможение активности эфферентных парасимпатических (под диафрагмой) и симпатических волокон ЖКТ. Более того, показано значительное угнетение активности отмеченных центробежных волокон желудка и кишечника после введения в ободочную кишку и другие отделы ЖКТ ЛПС *E.coli*. Эффекты обусловлены не только нервными, но и гуморальными факторами, поскольку сохраняются после денервации ЖКТ.

В соответствии с материалами, накопленными к настоящему времени, и собственных данных, можно представить в общем виде основные характеристики и последовательность взаимозависимых нейро-гуморальных реакций, являющихся детерминантами в механизмах расстройств моторики

кишки, и формирующихся в виде самоподдерживающегося системного контура. В начальный период процессов под влиянием разного рода экстремальных ситуаций, ведущих к дисбиозу микробиоты кишечника, формируются воспалительные реакции в слизистой оболочке вследствие накопления в кишке провоспалительных цитокинов, других медиаторов, метаболитов. С последующим их поступлением в кровяное русло и ЦНС включаются на супrasegmentарном уровне симпатингибирующие нервные механизмы, понижается возбудимость парасимпатических эфферентных нейронов, продолговатого мозга и в тоже время усиливается деятельность энтеральной нервной системы, реагирующей на местные раздражители.

Вследствие этого существенно ослабевает центральный тормозный контроль двигательной активности желудка и кишечника, реализуемый центробежными симпатическими и парасимпатическими эфферентными волокнами, прерываются или ослабевают соответствующие interoцептивные рефлекторные реакции, замыкающиеся на уровне ЦНС. В силу указанных обстоятельств возникает особое функциональное состояние периферических регуляторных механизмов, сопряженное с инверсией или снижением ингибирующего в норме действия адекватных раздражителей на гладкие мышцы воспаленной ободочной кишки в стимулирующие, а также с угнетением тормозных рефлекторных влияний дистальных отделов кишечника на проксимальные и включением в основном гуморального механизма активирующих (потенцирующих) влияний на моторику толстой кишки, желудка, двенадцатиперстной, тощей кишки. Важным звеном в означенных событиях является понижение порога и значительное усиление двигательных реакций толстой кишки с проксимальных отделов ЖКТ. Именно эти события имеют место (согласно полученным данным) при введении экзогенного ЛПС в кишку и в условиях сформированного колита, когда независимо от места действия на кишку пищевого или другого адекватного раздражителя повышается моторная функция, транзит кишечного содержимого. В итоге, как можно предположить, возникает диарея и прочие нарушения моторики кишки.

Отмеченные взаимодействия создают, как мы предполагаем, условия для возникновения рефлекторных контуров с положительной обратной связью, направленных на постепенное усиление моторики и транзита толстой кишки. Проявлением их деятельности является включение механизма стимулирующих влияний воспаленной ободочной кишки на активность гладких мышц желудка, тонкой кишки (в основном гуморальным путем), что в свою очередь, в порядке последующего рефлекторного отклика, обусловленного возбуждением миентеральных нервных сетей проксимальных отделов кишечника, желудка, сопровождаемым интенсификацией за счет также гуморальных факторов (в основном) двигательной деятельности дистальных отделов толстой кишки. В итоге формируются взаимно усиливающиеся стимулирующие взаимовлияния проксимальных и дистальных отделов ЖКТ. Вполне возможно, что в характеризующую функциональную схему входят и сегментарные реакции, связанные с возбуждением при колите афферентных волокон тазового нерва.

Приведенные выше наши данные о возникновении повреждений в слизистой оболочке кишки после перерезки брыжеечных нервов позволяют предполагать, что в норме поддерживается тонический тормозный нервный контроль иммунного состояния в тканях брюшной полости. В различных ситуациях интенсивных воздействий на организм могут возникать, как можно предположить, относительно длительно самоподдерживающиеся воспалительные процессы в организме. Одним из главных механизмов, способствующих подобным состояниям, является выявленное в нашей работе торможение симпатической и парасимпатической импульсации в нервах ЖКТ в условиях колита и действия ЛПС. В результате создаются благоприятные условия для повышения образования в кишечнике (и в других, вероятно, тканях) провоспалительных цитокинов из-за устранения тормозного действия  $\beta$ -адренорецепторов на иммунокомпетентные клетки, как и парасимпатических эфферентных волокон, опосредующих свое ингибирующее влияние посредством  $\alpha 7nAChRs$  [30, 39, 40]. В таких ситуациях самоподдержание воспалительных ответов сохраняется и обеспечивается обратной связью провоспалительных цитокинов, ингибирующих на уровне вегетативных нервных центров активность эфферентных волокон ЖКТ, за счет чего их продукция на периферии не угнетена или ослаблена тормозным действием на иммунциты и другие клетки эфферентных проводников брыжеечных нервов. Эти взаимоотношения лежат в основе хронического воспаления в связи с ослаблением или снятием ингибирующих симпатических и парасимпатических эфферентных влияний на иммунные реакции кишки и других органов, способствуя тем самым продукции провоспалительных цитокинов.

Согласно многочисленным исследованиям детерминантами интенсивного локального образования цитокинов воспаления является паракринная и аутокринная стимуляция иммунных клеток собственными провоспалительными цитокинами по механизму положительной обратной связи, а также постепенное увеличение количества иммунцитов, тучных клеток, миграция к месту повреждения слизистой оболочки большого числа лимфоцитов, продукция воспалительных белков эпителиоцитами, эндотелиальными и частично эндокринными клетками в кишке в основном за счет TLRs.

Указанные процессы в динамике развития имеют своим следствием неизбежное ослабление воспалительных ответов в силу элиминации, устранения начального, исходного, запускающего в действие систему стимуляторов, повреждающих ткани, патогенных факторов, снижающих защитные иммунные реакции. В последующем важную роль приобретают противовоспалительные цитокины, метаболиты (например ИЛ-10, TGF- $\beta$ , SCFAs и др.), которые постепенно уменьшают синтез и секрецию инфламаторных протеинов. Выявлен ряд антимикробных нейропептидов, характеризующихся антимикробным действием в кишечнике на различные микроорганизмы [35, 36]. Тем не менее означенный процесс впоследствии ослабевает, поскольку продукция противовоспалительных пептидов постепенно уменьшается из-за ослабления (общего количества) стимулирующих факторов – провоспалительных медиаторов, потенцирующих на предыдущем этапе инфламаторные ответы. Таким образом, реакции повышения и понижения иммунной активности тесно связаны между собой, взаимозависимы и составляют основу механизма иммунного гомеостаза и представляют собой реципрокные контуры регуляции. Наряду с указанными процессами ослабление воспаления тканей в значительной мере зависит от поэтапного восстановления тонического тормозного действия медиаторов адренергических холинергических нервов на иммунокомпетентные структуры органов в очаге воспаления, что ведет к снижению продукции провоспалительных ЛПС и цитокинов.

Механизм реципрокных отношений про- и противовоспалительных ответов, именуемых как реакции Th1 и Th2, находится, вероятно, в активном, хотя и значительно редуцированном, состоянии и в обычных, физиологических условиях регуляции вегетативных функций. В крови, как правило, сохраняется на некотором, хотя и на весьма сниженном уровне, продукция как инфламаторных цитокинов, так и проантивоспалительных модуляторов иммунных реакций. В кишечнике постоянно имеются эндогенные и экзогенные антигены, которые выступают в роли внутренних раздражителей и вносят свой вклад в постоянное влияние на базальную иммунную активность организма по представленному механизму реципрокных отношений. Однако существенное отличие от патофизиологического состояния заключается в том, что в условиях нормы сохраняется центральный нейрогормональный контроль иммунных реакций за счет ГГНС, СНС, парасимпатических эфферентных волокон. Функция центробежного управления заключается в поддержании генерализованного тонического тормозного периферического действия антигенов на иммунную систему, препятствующего неадекватной реакции на патогены, которые не требуют интенсивного вмешательства местных защитных реакций.

Таким образом, на начальных этапах развития воспаления в кишечнике и в последующее время течения данного процесса функционирует комплексная система факторов, включающих нервные, нейропептидные, гормональные составляющие модуляции неспецифических иммунных реакций. Местные реакции обусловлены активацией в общей популяции иммунокомпетентных клеток, механизмов, обеспечивающих экспрессию воспалительных генов с одновременным угнетением противоположных по направленности противовоспалительных реакций, что обусловлено блокированием передачи внутриклеточных сигналов (на действие внешних противовоспалительных медиаторов) к соответствующим воспалительным генам клеток, участвующих в иммунном гомеостазе.

В настоящее время известно, что микробиота кишечника играет ключевую роль в нарушении гомеостаза внутренней среды организма по причине ее дисфункции, нарушения соотношения микробов. В этих процессах могут участвовать многие внутренние и внешние раздражители различной продолжительности и интенсивности.

Согласно накопленной информации во время COV-19 заболевания в кишечнике, в связи с инвазией инфекции, дисбиоза микрофлоры, продуцируются в большом количестве провоспалительные цитокины и другие активные вещества [37, 38], что сопряжено с повышением проницаемости энтерального и гематоэнцефалического барьера и поступлением в кровяное русло, а затем и в мозг, многочисленных микробных метаболитов, цитокинов, медиаторов, нарушающих

регуляторные функции нервной системы, проявлением чего являются неврологические и прочие расстройства, характерные для COV-19 вирусной инфекции [38, 39].

В числе такого рода отклонений от нормы значительных функциональных нарушений находится процесс “цитокинового шторма”. В основе интенсивной продукции и масштабности провоспалительных цитокинов лежит, как можно предположить, представленный в настоящей статье механизм самоподдержания продукции цитокинов, метаболитов, микрофлорой кишечника, согласно которому выделяемые микроорганизмами воспалительные цитокины, эндотоксины угнетают нервно-гуморальным путем (на уровне ЦНС) тормозное диффузное действие на внутренние органы, на иммунциты эфферентных симпатических и парасимпатических волокон [30, 39, 40], в связи с чем облегчается в той или иной мере продукция на периферии данных медиаторов. Продолжительные постковидные расстройства [37, 38] также могут быть обусловлены сформировавшимися в период инфекции другими взаимообуславливающимися отношениями микробиома кишки–мозг.

### Литература

- [ 1]. *Nishida A., Nishino K., Sakai K.* Can control of gut microbiota be a future therapeutic option for inflammatory bowel-diseases // *World J. Gastroenterol.*, 2021. 27/23. P. 3317–3326.
- [ 2]. *Stange E. F., Schroeder B.O.* Microbiota and mucosal defense in IBD: un update // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019. Okt. 13(10). P.963–976.
- [ 3]. *Pothoulakis C., Castagliuolo I., LaMont J.T.* Nerves and intestinal mast cells modulate responses to enterotoxins// *News Physiol Sci.* 1998. Vol.13. P.58–63.
- [ 4]. *Schiffrin E., Thor M., Carter E.* Conbinuous infusion of lipopolysaccharide produces chronic intestinal inflammation in germ free rats // *Gastroenterol. Nutr.* 1993. Vol. 17, N3. P. 271–275.
- [ 5]. *Сергеев В. А.* Инверсии реакций гладких мышц толстой кишки на действие норадrenalина в условиях экспериментального колита // *Новости медико-биол. наук.* 2005, № 1. С. 31–34.
- [ 6]. *Сергеев В. А., Солтанов В. В.* Влияние аденозина на электрические разряды гладких мышц двенадцатиперстной и ободочной кишки крысы при внутрикишечном введении эндотоксина // *Новости медико-биологических наук (News of Biomedical Sciences).* Мн. 2004, № 1. С. 13–18.
- [ 7]. *Солтанов В.В., Комаровская Л.М., Шерстяк А.И.* Роль симпатических эфферентных волокон в формировании воспаления в слизистой оболочке кишки // В сб. *Материалы международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления»*, Минск, 2011. С.198–200.
- [ 8]. *Elenkov I.J., Chrousos G.P.* Stress hormones, proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines and Autoimmunity // *Ann. N.V. Acad. Sci.*, 2002. Vol. 996, N. 1. P. 290–303.
- [ 9]. *Straub R.H., Wiest R., Strauch U. G. et al.* The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation // *Gut.* 2006. Vol. 55, N 11. P. 1640–1649.
- [ 10]. *Солтанов В. В., Сергеев В. А., Комаровская Л. М.* Особенности изменений моторики кишечника при действии раздражителей в условиях экспериментального колита // *Известия НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* 2007, № 3. С. 28–33.
- [ 11]. *Солтанов В. В., Сергеев В. А.* Особенности влияния аденозина на моторику тонкой кишки при экспериментальном колите // *Известия НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* 2006, № 4. С. 28–32.
- [ 12]. *Martim E., Krug S., Siegmund B. et al.* The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 4, N 1. P. 33 – 46.
- [ 13]. *Богач П. Г.* Моторная деятельность тонкого кишечника. // В кн.: *Физиология пищеварения. Руководство по физиологии.* Изд-во «Наука», Ленинград. 1974. С. 474–521.
- [ 14]. *Солтанов В.В., Сергеев В.А., Лукашенко Т.М., Комаровская Л.М.* Нервные механизмы расстройств двигательной активности толстой кишки // В кн.: *Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии.* Мн. Бизнесофсет. 2007. С.224–232.
- [ 15]. *Сергеев В.А., Солтанов В.В.* Изменения моторики двенадцатиперстной кишки при действии холиномиметиков на ободочную кишку в условиях модели колита // В кн.: *Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций.* Мн., «РИВШ». 2007. С. 250–252.
- [ 16]. *Сергеев В. А.* Особенности действия липополисахарида *E. Coli* на гладкие мышцы подвздошной и ободочной кишки до и после субдиафрагмальной ваготомии // *Известия НАН Беларуси. Сер. мед.- биол. наук (News of biomedical sciences).* 2002, № 3. С. 29–32.
- [ 17]. *Сергеев В. А., Комаровская Л. М.* Механизмы нарушений моторики кишечника в условиях экспериментального колита// В сб. *Функциональные системы организма в норме и при патологии.* Сборник научн. трудов. Минск. РИВШ. 2008. С. 319–323.
- [ 18]. *Солтанов В.В., Сергеев В.А., Комаровская Л.М.* Изменение транзита и электрической активности толстой кишки в условиях экспериментального колита // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2009, № 1. С. 70–76.
- [ 19]. *Солтанов В.В., Сергеев В.А.* Особенности адаптивных реакций гладких мышц желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях экспериментального колит // *Новости медико-биологических наук. News of Biomedical Sciences.* 2008, № 1–2. С. 46–49.

- [ 20]. *Солтанов В. В., Комаровская Л. М.* Активность эфферентных волокон краниальных брыжеечных нервов в условиях колита // В кн.: *Функциональные системы организма в норме и при патологии.* Мн. 2008. С. 324–329.
- [ 21]. *Солтанов В. В., Комаровская Л. М.* Угнетение активности эфферентных волокон вагуса и брыжеечных нервов в условиях колита. // В кн.: *Проблемы регуляции висцеральных функций. Сборник научн. статей, посв. 90-летию НАН Беларуси.* Мн. 2008. С. 222–227.
- [ 22]. *Солтанов В.В., Комаровская Л.М.* Особенности изменений импульсации эфферентных волокон селезеночного нерва при введении липополисахарида *E. coli* в желудок крыс до и после ваготомии // Доклады НАН Беларуси. 2004. Т. 48, № 4. С. 67–70.
- [ 23]. *Солтанов В. В., Лукашенко Т. М.* Активность нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга при введении липополисахарида *E. coli* в тонкую кишку // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. 2001, № 2. С. 30–33.
- [ 24]. *Soltanov V.V., Lukachenko T.M.* The bulbar neuron activity after intracolonic or intraabdominal administration of lipopolysaccharide *E.coli* in conditions of experimental colitis in rats // *Новости медико-биологических наук (News of Biomedical Sciences).* Мн., 2005, № 1. С. 14–18.
- [ 25]. *Емельянова А. А., Жукова Н. Д., Солтанов В. В.* Особенности ультраструктуры брыжеечных лимфатических узлов крысы в разные сроки действия липополисахарида *E. coli*.// *Новости медико-биологических наук (News of biomedical sciences).* 2004, № 4. С. 52–60.
- [ 26]. *Солтанов В. В., Лукашенко Т. М., Левковец В. С.* Реакции нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, симпатoadренальной системы при внутрибрюшинном введении липополисахарида *E. coli* до и после ваготомии // Доклады НАН Беларуси. 2004.Т. 48, № 6. С. 62–65.
- [ 27]. *Солтанов В.В., Сергеев В.А.* Нервно-гуморальные механизмы гастро-дуоденальных расстройств у крыс с экспериментальным колитом // *Новости медико-биологических наук (News of Biomedical Sciences).* Мн. 2009, № 4. С. 22 – 27.
- [ 28]. *Солтанов В.В., Комаровская Л.М.* Роль липополисахарида *E. coli* в механизмах гуморального контроля активности симпатических эфферентных нейронов // Доклады НАН Беларуси. 2005. Т. 49, № 4. С. 77 – 80.
- [ 29]. *Bonaz B., Sinneger V., Pellisier S.* Therapeutic potential of vagus nerve stimulation for inflammatory bowel diseases // *Front Neurosci.* 2021, Mar 22; 15:650971.
- [ 30]. *Populin L., Stebbing M. L., Furness J. B.* Neuronal regulation of the gut immune system and neuromodulation for treating inflammatory bowel disease // *FASEB Bioadv.* 2021, Vol. 3, N 11 P. 953–966.
- [ 31]. *Elenkov I.J., Chrousos G.P.* Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and autoimmunity // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 996. P. 290–303.
- [ 32]. *Rutch A., Kantsro L., Ronchi F.* The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain // *Physiology and Pathology.* 2020; 11: 604179.
- [ 33]. *Raimondi I., Izzo L., Tunesi M. et al.* Organ-on-A-cup in vitro Model of the brain and the blood-brain barrier and their value to study the microbiota-gut-brain axis in neurodegeneration // *Front Bioeng. Biotechnol.* 2019; 7 : 435.
- [ 34]. *Saldana-Mirales F. B., Kim D. V., Tsai M.-T. et al.* Healthy intestinal function relies on coordinated enteric nervous system, immune system, and epithelium responses // *Gut Microbes.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 1–14.
- [ 35]. *Augustyniak D., Kramarska E., Mackiewicz P.* Mammalian neuropeptides as modulators of microbial infections: the dual role in defense versus virulence and pathogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Apr. 1; 22(7): 3658.
- [ 36]. *Sanz J. A., Aidy S. A.* Microbiota and gut neuropeptides: a dual action of antimicrobial activity and neuroimmune response // *Psychopharmacology (Berl.).* 2019. Vol. 236, N 5. P. 1597–1609.
- [ 37]. *Yusuf F., Fahriani M., Mamada S.S. et al.* Global prevalence of prolonged gastrointestinal symptoms in COVID-19 survivors and potential pathogenesis: A systematic review and meta-analysis // *F 1000 Res.* 2021. 10:301.
- [ 38]. *Danilenko V., Devyakin A., Marsova M. et al.* Common inflammatory mechanisms in COVID-19 and Parkinson's Diseases: the role of microbiome, probiotics and postbiotics in their prevention // *J. Inflamm. Res.* 2021. 14: 6349–6381.
- [ 39]. *Murtelli D., Farmer D.G.S., McKinley M. et al.* Anti-inflammatory reflex action of splanchnic sympathetic nerves is distributed across abdominal organs // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019; 316/3:R235–R242.
- [ 40]. *Occhinegro A., Wong Ch., Chua B. et al.* The endogenous inflammatory reflex inhibits the inflammatory response to different immune challenges in mice // *Brain Behav Immun.* 2021; 97:371–375.

V. V. SOLTANOV, V. A. SERGEEV, L. M. KOMAROVSKAYA

**MECHANISMS OF MODULATION OF GASTROINTESTINAL MOTILITY IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL COLITIS FORMATION**

*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**Summary**

It is established, that mechanical and chemical irritations of receptors of a stomach and various departments of a gut cause considerably weakened answers afferent fibres at colitis rats in comparison with the control, is especial in vagus under a diaphragm, on 30-50 % total activity Neurones Bulbar the Reticular Formation. Besides there is an essential easing interoceptive reflex answers in sympathetic efferent nerves of a belly cavity, vagus nerve under a diaphragm. Similar resulted effects are caused by introduction in various departments Gastrointestinal tract LPS (1-10 mkg).

During formation colitis there is almost full falling efferent impulses mesenteric nerves that entails ulceration a mucous membrane already in sharp experiences on rats, but damaging effects are more expressed in 4-6 day.

Under influence entered into experiences LPS there come significant changes of impellent reactions Gastrointestinal tract. At rats constantly (as well as at colitis animals) the answers of smooth muscles inverted on an orientation (by potentials) a stomach or an intestines in reply to action of adequate preparations (adrenaline, norepinephrine, adenosine, hydrocortisone), and also on irritation mechanoreceptors are registered. In comparison with the control (brake answers) there were basically stimulating reactions. It agrees to the data of all lead researches, microorganisms of intestines, cytokines, endotoxins, mediators form in aggregate important humoral a part (alongside with nervous) communications in mechanisms of essential modulations of peripheral and central interrelations in conditions of occurrence of inflammatory reactions in Gastrointestinal tract, as well as in other situations of changes of mutual relations intestinal microbiota - a brain.

*Key words:* colitis, endotoxins, microbiota, lypopolisaccharide, vagus, mesenteric nerves, the colon, efferent impulses, Gastrointestinal tract.