

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ТОВСТОЇ КИШКИ

¹Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ, Україна)²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

lukjantseva@gmail.com

Належне виконання моторної і всмоктувальної функцій товстої кишки потребує оптимального здійснення центральних і місцевих нервових та гуморальних механізмів скоротливої діяльності гладеньких м'язів її стінки. Порушення регуляції рухової активності товстої кишки можуть бути етіологічними чинниками у виникненні таких патологічних явищ, як синдром подразненої кишки, діарея, запори тощо. Втім, вивчення морфо-фізіологічних аспектів корекції моторної функції товстої кишки ще виявляється далеким від досконалості і вимагає появи комплексних фундаментальних досліджень з означеної проблематики. Метою дослідження було систематизувати відомості наукової літератури щодо нервово-гуморальних регуляторних механізмів моторної функції товстої кишки. Моторика товстої кишки представляє собою складний комплекс механізмів, що включає кілька рівнів нервової та гуморальної регуляції, починаючи від місцевих метасимпатичних і паракринних впливів і закінчуючи центральними регуляторними ефектами. Нервові впливи, які реалізуються через екстраорганні нерви та завдяки здійсненню метасимпатичних ентеральних моторних рефлексів, сумуються з численними і складними гуморальними ефектами. Стимуляторний вплив на пропульсивну функцію кишки надає холінергічна система, а також пурина та деякі регуляторні пептиди, а серотонінергічні, тахікінінергічні та симпатичні ефекти у цьому складному нейро-гуморальному регуляторному процесі відіграють модулюючу роль. Кінцевою точкою регуляції функції моторики кишки є вивільнення ацетилхоліну холінергічними збудливими мотонейронами та вивільненням оксиду азоту і VIP неадренергічними нехолінергічними інгібуючими мотонейронами. Встановлено, що скоротлива активність гладеньком'язових клітин стінки товстої кишки визначається складним комплексом взаємопов'язаних центральних і місцевих нервових впливів, а також кишкових нейромедіаторів, нейромодуляторів та гормонів адренергічної, пуринаергічної, нітрергічної, пептидергічної, холінергічної, серотонінергічної та інших систем.

Ключові слова: моторна функція, товста кишка, регуляторні механізми.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187).

Вступ. Товста кишка людини виконує кілька важливих функцій, включаючи ферментацію поживних

речовин, поглинання води та електролітів, а також зберігання та своєчасне видалення фекального вмісту [1, 2]. Ці функції вимагають складної, високо інтегрованої та регульованої активності м'язів товстої кишки, яка має вирішальне значення для підтримання здоров'я та якості життя. Зміни моторної функції товстої кишки беруть участь у генезі симптомів, пов'язаних з такими порушеннями, як функціональна діарея, запор, синдром подразненої кишки тощо [2, 3].

Сучасна біологічна наука за останні 50 років досягла феноменальних успіхів у вивченні морфо-фізіологічних аспектів моторної функції товстої кишки. Тим не менш, наразі існує вкрай небагато ефективних препаратів для лікування функціональних розладів рухової активності кишок, від яких страдають до 29% населення [4, 5]. Однією з причин відсутності означених ліків може бути обмежене розуміння етіології цих захворювань внаслідок наявності певних лакун у розумінні нерво-гуморальних механізмів регуляції моторної функції гладеньких м'язів товстої кишки.

Мета дослідження – систематизувати відомості наукової літератури щодо нервово-гуморальних регуляторних механізмів моторної функції товстої кишки.

Основна частина. Рухова функція гладком'язових клітин товстої кишки визначається складною взаємодією міогенних механізмів, комбінованих місцевих впливів нейронів ентеральної нервової системи, кишкових нейромедіаторів, нейромодуляторів та гормонів, системними ефектами структур ЦНС тощо [6-8]. Втім, лишаються значні прогалини у розумінні того, яким чином і коли вхідні дані цих механізмів об'єднуються для поєданого комплексного впливу для здійснення точної корекції рухової функції кишок. Моторна активність товстої кишки забезпечується функціонуванням супермережі збудливих клітин (нейронів, гладеньких м'язів, ентохромафінних клітин, інших секреторних клітин), а також пейсмейкерних інтерстиціальних клітин Кахала [8, 9]. Структурні морфологічні елементи цієї мережі утворюють функціональний синцитій.

Нейрональна регуляція моторної функції товстої кишки здійснюється завдяки корегуючим впливам ентеральної, автономної і центральної нервової системи. Ентеральна нервова система (ЕНС) є частиною метасимпатичної нервової системи і містить адренергічні, холінергічні та нейрони іншої медіаторної природи та відіграє важливу роль у регуляції скорочень прямої кишки. Подібно до ЦНС, нейрони ентеральної системи характеризуються різноманітністю фенотипів і експресують ті ж нейротрансмітери,

що і ЦНС [8-10]. Подразнення рецепторів слизової оболонки кишки завдяки хемо- і механотрансдукції призводить до надходження інформації про характеристики хімусу і функціональний стан товстої кишки аферентними волокнами блукаючих, тазових, підчеревних та черевних нервів до нервових центрів ЕНС і ЦНС [11-13]. Наслідком цього є забезпечення необхідного модулюючого ефекту завдяки реалізації місцевих або центральних рефлекторних механізмів, спрямованих на координацію рухової активності товстої кишки з метою впорядкованої евакуації калу. Місцеві рефлекси під час подразнення механорецепторів товстої кишки посилюють її моторику; подразнення ж механорецепторів лише прямої кишки призводить до гальмування рухової активності товстої та тонкої кишки, запобігаючи її переповненню каловими масами [12, 13]. Стимуляція парасимпатичних нервів (блукаючого та тазового) збільшує частоту та амплітуду скорочень м'язів товстої кишки, а подразнення симпатичних нервових волокон, що проходять у складі черевних нервів, має протилежний ефект.

Симпатичні нервові волокна, які виходять з нижнього брижового сплетення, забезпечують екстраорганну іннервацію гладеньких м'язів стінки товстої кишки і характеризуються гальмівним впливом на її моторну активність [14, 15]. Означені гальмівні впливи на скоротливу діяльність м'язових елементів стінки кишки опосередковані дією нейромедіатору норадреналіну на мембранні адренорецептори α_1 -, α_2 - та β_2 -типів [16, 17]. Внутрішньоклітинний механізм впливу норадреналіну при цьому включає підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у міоплазмі внаслідок гідролізу фосфатидилінозитулу з утворенням інозитолтрифосфату і вивільнення іонів кальцію з саркоплазматичного ретикулу. Ефекторні нервові терміналі адренергічних нервових закінчень секретують, крім норадреналіну, також деякі інші медіатори (АТФ, пептиди тощо) [18, 19].

У регуляції рухової діяльності товстої кишки також приймають участь у якості нейромодуляторів похідні азотистих гетероциклічних сполук – пурини, дія яких опосередкована впливом на специфічні мембранні P_2 - рецептори [20]. Їхні основні підкласи P_2X та P_2Y представляють собою G-протеїн-асоційовані рецептори, які модулюють головним чином зміну внутрішньоклітинної кількості циклічного АМФ і кальцію [21]. Пурини беруть участь у неадренергічній нехолінергічній активації моторної реакції товстої кишки у відповідь на стимуляцію еферентних закінчень тазового нерва. У повздовжніх м'язах АТФ через пуриноцепторы P_2Y сприяє збуджувальній нейротрансмісії, діючи безпосередньо на гладенькі м'язи і опосередковано – через активацію холинергічних нейронів. Крім того, активація пуриноцепторів типу P_2Y_1 інгібує нитрергію. Активність пуриноергічної системи може зростати за умов патології при розвитку пухлин товстої кишки, ішемії тощо [22].

Оксид азоту як фактор нитрергічної системи регуляції також бере участь у регуляції функції товстої кишки нарівні з іншими медіаторними чинниками ЕНС, автономної нервової системи та ЦНС. Підставою для подібного висновку слугує факт поєднаної локалізації NO з іншими нейротрансмітерами – 75%

нейронів ентеральної нервової системи містять синтазу оксиду азоту (NOS), 50% містять одночасно NOS та нейропептид Y; третина ентеральних нейронів містить вазоактивний інтестинальний пептид [10, 23]. Це свідчить про помітну роль NO-ергічної системи та можливості її взаємодії з відділами нервової системи у регуляції моторної функції товстої кишки. Механізм дії оксиду азоту відмінний від механізму дії справжніх та тканинних гормонів, оскільки він в обхід рецепторів безпосередньо регулює активність внутрішньоклітинних ензимів, дифундуючи через плазматичну мембрану. NO активує гуанілатциклазу, що призводить до збільшення синтезу циклічних нуклеотидів у клітині та подальшої активації G-протеїнкінази. Ефекторна реакція клітини на вплив NO полягає в активації калієвих каналів, пригніченні кальцієвих каналів та зменшенні чутливості гладеньких м'язів до іонів кальцію, що зумовлює їхню релаксацію [24, 25]. У здорових людей та у пацієнтів із синдромом подразненої кишки оксид азоту, стимулюючи синтез цГМФ, знижує тонус прямої кишки; релаксація прямої кишки супроводжується збільшенням її чутливості до порогів сприйняття [26]. Наявність релаксації під впливом оксиду азоту та гальмівної дії неадренергічної нехолінергічної нейрогенної стимуляції гладеньких м'язів показана у дослідженнях, проведених в умовах *in vivo* та *in vitro* у різних відділах шлунково-кишкового тракту у людини та тварин різних видів [27].

Однією з функціональних особливостей еферентних волокон, які здійснюють іннервацію товстої кишки є те, що в їхньому складі містяться не тільки холін-і адренергічні, а й пептидергічні волокна. Їхні терміналі секретують у якості нейромедіаторів регуляторні пептиди, які відрізняються за механізмом дії від гастроінтестинальних гормонів та паргормонів аналогічної хімічної природи, які доставляються до клітин-мішеней загальним та регіональним кровотоком або дифундують через інтерстиціальну тканину до поряд або недалеко розташованої клітини [10, 28]. Регуляторні пептиди характеризуються широким спектром фізіологічної активності, впливають як місцево на основні функції травного каналу, так і володіють системною трофічною дією тощо [28, 29]. Кожен із регуляторних нейропептидів викликає одразу кілька ефектів, деякі з них виступають в якості регуляторів і модуляторів для синтезу інших пептидів, які спричиняють зміни травних функцій у такому регуляторному каскаді. Ефекти регуляторних пептидів залежать не тільки від концентрації, а й від механізму активації відповідної функції [29, 30].

Функціональна роль нейропептидів у регуляції скоротливої діяльності товстої кишки вивчені досить добре. Моторна активність товстої кишки багато в чому визначена локалізацією ентеральних нейронів та пептидних нейротрансмітерів. Нейрони, які секретують NO та нейропептид Y, проєктуються в каудальному напрямку як інтернейрони або як гальмівні моторні нейрони, що іннервують циркулярні гладенькі м'язи. Симпатичні прегангліонарні нейрони поряд з ацетилхоліном також виділяють із закінчень аксонів пептиди енкефалін і нейротензин. Парасимпатичні прегангліонарні нейрони секретують енкефалін та

ацетилхолін, постгангліонарні – енкефалін, ВІП та ацетилхолін [10, 31]. Третина мієнтеральних нейронів поряд з ацетилхоліном містять тахікінін – субстанцію Р і нейрокінін А [23, 31, 32]. В деяких нейронах мієнтерального сплетення у якості нейро-нейрональних модуляторів у нейрональних ланцюгах за участю інтернейронів приймають участь соматостатин та опіоїдні пептиди [32].

Тахікініни, до складу яких входять пептиди трьох видів (субстанція Р, нейрокініни А та В) зв'язуються із відповідними рецепторами гладеньких міоцитів, модулюючи їх моторну активність. Головним ефектом субстанції Р та інших тахікінінів є збудження скоротливої діяльності шлунково-кишкового тракту, що є характерним практично для всіх відділів травного тракту ссавців. Субстанція Р разом із ацетилхоліном є одним з головних нейротрансмітерів, вони виділяються збуджуючими моторними нейронами в процесі здійснення м'язового скорочення. Ендогенна субстанція Р та нейрокінін-А взаємодіють з іншими ентеральними трансмітерами у фізіологічному контролі моторної активності ШКТ [33]. Тахікінінергічні шляхи беруть участь у стимуляції агоністами 5-HT_4 -рецепторів моторної активності травного тракту [34]. Тобто, спостерігається синергічна дія пептидергічної та серотонінергічної системи в регуляції м'язової активності травного тракту.

Скорочувальна активність гладеньком'язових клітин знаходиться у прямо пропорційній залежності від концентрації цитозольного Ca^{2+} та регуляції його транспорту нейрогенними медіаторами, зокрема субстанцією Р та серотоніном [10, 34, 35]. Нервова імпульсація, субстанція Р, ацетилхолін або глутамат збільшують рівень клітинного Ca^{2+} , здебільшого деполаризуючи мембрани нейронів, активуючи цим потенціал-залежні Ca^{2+} -канали та збільшуючи потік кальцію всередину клітини. Клітини гладеньких м'язів та гліальні клітини є одночасно і джерелами синтезу субстанції Р, так і, навпаки, мішенями для її впливу [35]. Головним ефектом субстанції Р та інших тахікінінів є посилення моторної активності шлунково-кишкового тракту.

Ендогенна субстанція Р та нейрокінін-А взаємодіють з іншими ентеральними трансмітерами у фізіологічному контролі моторної активності ШКТ [33-36]. Дія субстанції Р реалізується через ентеральні стимуляторні моторні сигнальні шляхи та NK_1 - та NK_2 -рецептори. Крім того, тахікініни можуть гальмувати моторну діяльність, стимулюючи гальмівні нейрональні шляхи або блокуючи стимуляторні. У слизовій оболонці кишок наявна популяція ентерохромафінних клітин, які одночасно з серотоніном синтезують і секретують субстанцію Р, іноді – енкефаліни. Вважають, що серотонін, викликаючи розвиток повільних збуджувальних постсинаптичних потенціалів в мережі нейронів, які містять субстанцію Р, забезпечує синхронне скорочення/розслаблення стінки кишки. Серотонінергічні нейрони, таким чином, є тригерами координованої м'язової активності, що, у свою чергу, забезпечується збудженням мультиполярних SP-нейронів. Енкефаліни, знижуючи збудливість нейронів мієнтерального сплетення, служать протива-

гою серотоніну – блокують його стимулюючу дію на нейрони, які містять субстанцію Р [36].

Ще одним пептидергічним модулятором скоротливої активності гладеньких міоцитів є пептид YY. Він є нормальним продуктом секреторної діяльності L-клітин слизової оболонки товстої кишки. Головними стимуляторами секреції пептиду YY є жири, а також вуглеводи та жовчні кислоти, що надходять у тонку кишку зі шлунку. Також стимулятором виділення пептиду YY є гастрин-релізінг пептид. Основними ефектами пептиду YY є уповільнення шлункової, жовчної та панкреатичної секреції, а також зменшення моторної активності ШКТ, що сприяє більш тривалому знаходженню їжі в кишках і сповільненому всмоктуванню продуктів гідролізу, води і електролітів.

Парасимпатична нервова регуляція рухової активності товстої кишки здійснюється з первинних та інтегративних нервових центрів сакрального, бульбарного та проміжного відділів центральної нервової системи. Нервові волокна, що забезпечують іннервацію товстої кишки, проходять у складі блукаючого і тазового нервів та стимулюють її моторну функцію [37, 38], а також модулюють функціональну активність компонентів імунної системи і ступінь регіонарного кровотока кишки. Тазовий нерв відіграє істотну роль у регуляції моторної діяльності товстої кишки завдяки наявності в його гангліонарних утвореннях клітин з гранулами різної медіаторної природи, які містять катехоламіни, серотонін, ацетилхолін, пурини [10, 38]. Нейрони, які містять ацетилхолін і тахікініни, проєктуються в краніальному напрямку і функціонують як стимуляторні мотонейрони, іннервуючи циркулярні і поздовжні гладенькі м'язи. Інші холінергічні мієнтеральні нейрони відіграють роль інтернейронів у висхідних шляхах [23, 39]. Ацетилхолін як нейромедіатор нерво-органних синапсів парасимпатичного відділу автономної нервової системи виконує важливу роль у регулюванні моторної функції шлунково-кишкового тракту, опосередковуючи свої впливи через M-холінорецептори. Стимуляція крипт ацетилхоліном викликає зростання вмісту цитозольного кальцію в препаратах товстої кишки миші [40, 41].

Нейрональне регулювання гігантських мігруючих скорочень ободової кишки щурів забезпечується сумацією збуджувальних холінергічних впливів та гальмівних ефектів ніттергічних нейронів. Введення гангліоблокатора гексаметонія призводить до блокування означеного типу скорочень, що вказує на участь H-холінорецепторів інтрамуральних нейронів у стимуляції міграційного моторного комплексу [10, 41-42]. Блокування означеного виду рухової активності досягається також шляхом уведенням атропіну. На відміну від останнього, дія антагоністу нейрокінінових NK_1 -рецепторів не призводить до подібного ефекту, що свідчить про участь ацетилхоліну як фінального нейротрансмітера в ефекторній передачі збудження у парасимпатичних нерво-органних синапсах товстої кишки [42, 43]. Стимуляція гігантських мігруючих скорочень забезпечується впливом ацетилхоліну на M_3 -холінорецептори.

Одним з важливих регуляторних чинників моторної функції товстої кишки є серотонін (5-гідрокси-

триптамін). Він представляє собою нейротрансмітер і нейрогормон, який у шлунково-кишковому тракці на 90% синтезується і секретується ентерохромафінними клітинами (ЕС-клітинами, клітинами Кульчицького) [44]. Механічна деформація і хімічна стимуляція означених клітин викликає звільнення серотоніну, що підтверджується збільшенням його кількості, що виділяється в просвіт кишки при підвищенні тиску всередині неї [10, 44, 45]. Серотонінергічні нейрони широко представлені в ентеральній нервовій системі і локалізовані головним чином у Ауєрбаховому нервовому сплетенні кишки людини [45]. Серотонінергічні прегангліонарні волокна розташовані переважно у міжм'язовому нервовому сплетенні, виявлено зв'язки волокон даного типу з постгангліонарними нейронами. Синтез і секреція серотоніну властиві також нейронам превертебральних гангліїв [46, 47].

Результати морфологічних досліджень свідчать про існування нейрогенних впливів на ЕС-клітини – стимуляція еферентних волокон блукаючого та симпатичного нервів призводить до зменшення кількості серотоніну всередині означених клітин [48]. Визволення серотоніну є проміжним етапом у впливі численних стимулюючих факторів на рухову активність стінки товстої кишки [49]. Серотонін приймає участь у забезпеченні т. зв. перистальтичного рефлексу, сутність якого полягає в тому, що після механічного подразнення стінки кишки виникає її скорочення вище місця подразнення, а також розслаблення нижче його [50, 51]. Здійснення означеного рефлексу є своєрідною сумациєю «висхідного збуджуючого» і «низхідного гальмуючого» рефлексів [52, 53]. Означений рефлекс замикається на рівні ентеральної нервової системи, у його реалізації бере участь механізм неадренергічного, нехолінергічного гальмування. Розглядаючи роль серотоніну в перистальтичному рефлексі, слід зважати на його здатність підвищувати збудливість мієнтеральних нейронів [54]. Активація 5-HT_{3,4}-рецепторів ініціює низхідний і висхідний перистальтичний рефлекс, що становить фізіологічну основу пропульсивної активності кишки. У стимуляції агоністами 5-HT₄-рецепторів беруть участь Тахікінінергічні шляхи [34, 55], тобто, спостерігається синергічна дія пептидергічних (тахікінінергічних) та серотонінергічних впливів у регуляції м'язової активності товстої кишки.

Вважають, що холінергічні моторні нейрони, які є загальним кінцевим шляхом для позаорганих та інтрамуральних рефлексорних впливів, віддають відростки, що розповсюджуються вгору та вниз вздовж кишки. Цей просторовий розподіл відростків холінергічних нейронів забезпечує координоване поширення збудження циркулярного та поздовжнього м'яза відповідно вище та нижче місця подразнення [55, 56].

Впливи 5-гідрокситриптаміну опосередковані активацією відповідних рецепторів 5-HT, яких у шлунково-кишковому тракці нараховується сім типів. На ентеральних нейронах локалізовані рецептори 5HT_{1A}, а також 5-HT₃ та 5-HT₄ типів [44, 56]. В експериментальних роботах показано, що 5-гідрокситриптамін стимулює скорочувальну активність проксимального відділу товстої кишки, опосередковуючи свої ефекти

через 5-HT₁-рецептори, тоді як у середніх та дистальних відділах кишки серотонін діє як на рецептори 5-HT₁, так і на 5-HT₂ [36, 56, 57]. Активація серотоніном рецепторів 5-HT_{2B}, 5-HT₄ і 5-HT₁ стимулює моторну активність гладеньких м'язів кишки товстої кишки подібно до ацетилхоліну і пептиду, асоційованого з кальцитоніном [44, 57, 58]. Рецептори підтипу 5-HT_{2B} найбільш виражені у поздовжньому м'язовому шарі та мієнтеральному сплетенні, мінімальна їх кількість зареєстрована у циркулярному м'язовому шарі. Серотонін, активуючи рецептори 5-HT_{2B}, спричиняє підвищення активності м'язової тканини ТК [58]. мРНК рецептора 5-HT₄ виявляється по всій довжині товстої кишки людини [59], де представлені ізоформи цього рецептора 5-HT_{4A}, 5-HT_{4B}, 5-HT_{4C}, 5-HT_{4D}, 5-HT_{4G} і 5-HT_{4I} [60], причому ізоформа 5-HT_{4D} наявна лише у кишці, де пресинаптичні рецептори 5-HT₄ сприяють звільненню ацетилхоліну. Цікавим представляється той факт, що активація рецепторів 5-HT₄ може призводити як до посилення, так і гальмування м'язової активності товстої кишки. Скоріше за все, останній ефект є результатом прямого впливу на клітини гладеньких м'язів, в той час коли посилення моторики кишки може бути обумовлено активацією нейрональних збудливих холінергічних шляхів [48, 60, 61]. Індуковане рецепторами 5-HT₄ гальмування м'язової активності здійснюється за участю блокуючих нітнергічних шляхів [62, 63]. Активація рецепторів 5-HT₄, розташованих на мієнтеральних збудливих холінергічних нейронах товстої кишки людини сприяє вивільненню ними ацетилхоліну, а їхня блокада на циркулярних гладеньких м'язових клітинах товстої кишки людини призводить до релаксації останньої [64, 65].

Окрім впливу на рухову активність гладеньких м'язів, 5-гідрокситриптаміну властивий вплив на функціональну активність мастоцитів (серотонін стимулює їх адгезію, міграцію та зростання чисельності) та ЕС-клітин слизової оболонки товстої кишки.

Варто відзначити, що у модуляції скоротливої діяльності гладеньких м'язів стінки товстої кишки, крім вже вищенаведених, приймає участь низка ендогенних біологічно активних речовин, таких як нейротрофічні фактори, статеві гормони, простагландини, коротколанцюгові жирні кислоти тощо.

На молекулярному рівні кишкова моторика є складним процесом, що включає кілька рівнів нервової та гуморальної регуляції, починаючи від товстої кишки і закінчуючи ЦНС. На початковому, найпростішому рівні, медіатором перистальтики як основного типу моторики є серотонін [66]. При розтягуванні стінки кишки хімузом ентерохромафінні клітини виділяють серотонін, який, своєю чергою, активує місцеві рефлексі, опосередковані ентеральними нейронами. Останні починають секретувати збуджуючі нейромедіатори, які посилюють моторику частини кишки вище за ділянку розтягування, в той час коли гальмівні медіатори викликають розслаблення гладеньких м'язів нижче місця розтягування. Завдяки цим процесам вміст просувається по кишці у напрямку до прямої кишки. У кінцевому рахунку, нервові впливи, що реалізуються через екстраоргани нерви та завдяки здійсненню метасимпатичних ентераль-

них моторних рефлексів, сумуються з численними і складними гуморальними ефектами. Стимуляторний вплив на пропульсивну функцію кишки надає холінергічна система (ацетилхолін), а також пурини та деякі регуляторні пептиди, а серотонінергічні, тахікінінергічні та симпатичні ефекти у цьому складному нейро-гуморальному регуляторному процесі відіграють модулюючу роль [65-67]. Кінцевою точкою кишково-нервної регуляції функції моторики є вивільнення ацетилхоліну холінергічними збудливими мотонейронами та вивільненням оксиду азоту і VIP неадренергічними нехолінергічними інгібуючими мотонейронами.

Висновки. Скоротлива активність гладенько-м'язових клітин стінки товстої кишки визначається складним комплексом взаємопов'язаних центральних і місцевих нервових впливів, а також кишкових нейромедіаторів, нейромоделюляторів та гормонів адренергічної, пуринергічної, нітрергічної, пептидергічної, холінергічної, серотонінергічної та інших систем.

Перспективи подальших досліджень. Докладне вивчення особливостей нервово-гуморальної регуляції скоротливої діяльності гладеньких м'язів товстої кишки дозволить удосконалити методи профілактики та лікування порушень рухової активності шлунково-кишкового тракту.

Література

- Corsetti M, Costa M, Bassotti G, Bharucha AE, Borrelli O, Dinning P, Di Lorenzo C et al. First translational consensus on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;16(9):559-579. DOI: 10.1038/s41575-019-0167-1.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18;150(6):1393-1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Feb;58(2):258-74. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266.
- Böttner M, Barrenschee M, Hellwig I, Harde J, Egberts JH, Becker T, et al. The enteric serotonergic system is altered in patients with diverticular disease. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1753-62.
- Clarke G, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification. *Trends Mol Med*. 2009;15:478-89.
- Benabdallah H, Messaoud D, Gharzouli K. The spontaneous mechanical activity of the circular smooth muscle of the rabbit colon in vitro. *Pharmacol. Res*. 2008;57:132-41. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.01.002.
- Costa M, Brookes SJ, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*. 2000;47(4):15-19.
- Harnett KM, Cao W, and Biancani P. Signal-transduction pathways that regulate smooth muscle function I. Signal transduction in phasic (esophageal) and tonic (gastroesophageal sphincter) smooth muscles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288:G407-G416.
- Huizinga JD. Recent advances in intestinal smooth muscle research: from muscle strips and single cells, via ICC networks to whole organ physiology and assessment of human gut motor dysfunction. *J Smooth Muscle Res*. 2019;55:68-80. DOI: 10.1540/jsmr.55.68.
- Galejsya EN, Lychkova AE. Nervnaya regulyaciya tolstoj kishki. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013;8:54-60. [in Russian].
- Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;17(6):338-351. DOI: 10.1038/s41575-020-0271-2.
- Spencer NJ, Hibberd TJ, Travis L, Wiklendt L, Costa M, Hu H, et al. Identification of a Rhythmic Firing Pattern in the Enteric Nervous System That Generates Rhythmic Electrical Activity in Smooth Muscle. *J Neurosci*. 2018 Jun 13;38(24):5507-5522.
- Gould TW, Swope WA, Heredia DJ, Corrigan RD, Smith TK. Activity within specific enteric neurochemical subtypes is correlated with distinct patterns of gastrointestinal motility in the murine colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):G210-G221. DOI: 10.1152/ajpgi.00252.2018.
- Malcolm A, Camilleri M, Kost L, Burton DD, Fett SL, Zinsmeister AR. Towards identifying optimal doses for alpha-2 adrenergic modulation of colonic and rectal motor and sensory function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Jun;14(6):783-93. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00757.x.
- Camilleri M, David R, Linden DR. Measurement of Gastrointestinal and Colonic Motor Functions in Humans and Animals. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;2(4):412-428. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.04.003.
- Nasser Y, Ho W, Sharkey KA. Distribution of adrenergic receptors in the enteric nervous system of the guinea pig, mouse, and rat. *J Comp Neurol*. 2006 Apr 10;495(5):529-53. DOI: 10.1002/cne.20898.
- Duan H, Cai X, Luan Y, Yang S, Yang J, Dong H, et al. Regulation of the Autonomic Nervous System on Intestine. *Front Physiol*. 2021 Jul 14;12:700129. DOI: 10.3389/fphys.2021.700129.
- Smith-Edwards KM, Edwards BS, Wright CM, Schneider S, Meerschaert KA, Ejuh LL, et al. Sympathetic Input to Multiple Cell Types in Mouse and Human Colon Produces Region-Specific Responses. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1208-1223.
- Fung C, Berghe PV. Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Nov;77(22):4505-4522. DOI: 10.1007/s00018-020-03543-6.
- Köttgen M, Löffler T, Jacobi C, Nitschke R, Paverstadt H, Schreiber R, et al. P2Y6 receptor mediates colonic NaCl secretion via differential activation of cAMP-mediated transport. *J. Clin. Invest*. 2003;111(3):371-9.
- Wang L, Jacobsen SE, Bengtsson A, Erlinge D. P2 receptor mRNA expression profiles in human lymphocytes, monocytes and CD34+ stem and progenitor cells. *BMC Immunol*. 2004;5:16.
- Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain perception. *Trends Pharmacol. Sci*. 2001;22(4):182-8.
- Sang Q, Young HM. Chemical coding of neurons in the myenteric plexus and external muscle of the small and large intestine of the mouse. *Cell Tissue Res*. 1996;284(1):39-53.
- Shuttleworth CW, Weinert JS, Sanders KM, Buxton IL. Detection of nitric oxide release from canine enteric neurons. *J. Auton. Nerv. Syst*. 1995;56(1):61-8.
- Krowicki ZK, Sharkey KA, Serron SC. Distribution of nitric oxide synthase in rat dorsal vagal complex and effects of microinjection of nitric oxide compounds upon gastric motor function. *J. Comp. Neurol*. 1997;377(1):49-69.
- Fritz E, Hammer J, Schmidt B. Stimulation of the nitric oxide-guanosine 3',5'-cyclic monophosphate pathway by sildenafil: effect on rectal muscle tone, distensibility and perception in health and in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2003;98:2253-60.
- Konturek PC, Kania J, Hahn EG, Konturek JW. Ascorbic acid attenuates aspirin-induced gastric damage: role of inducible nitric oxide synthase. *J. Physiol. Pharmacol*. 2006;57(5):125-36.
- Spencer NJ, Kyloh MA, Travis L, Dodds KN. Identification of spinal afferent nerve endings in the colonic mucosa and submucosa that communicate directly with the spinal cord: The gut-brain axis. *J Comp Neurol*. 2020 Jul;528(10):1742-1753. DOI: 10.1002/cne.24854.
- Yan Y, Ramanan D, Rozenberg M, McGovern K, Rastelli D, Vijaykumar B, et al. Interleukin-6 produced by enteric neurons regulates the number and phenotype of microbe-responsive regulatory T cells in the gut. *Immunity*. 2021 Mar 9;54(3):499-513. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.02.002.
- Gaumnitz E, Sweet MA, Sengupta A, Singaram C. Nitrinergic and peptidergic innervations and their inter-relationships in human colon. *Neuropeptides*. 1995 Jul;29(1):1-9. DOI: 10.1016/0143-4179(95)90050-0.

31. Tzavella K, Riepl R, Klausner A. Decreased substance P levels in rectal biopsies from patients with slow transit constipation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996;8(12):1207-11.
32. Priem EK, De Maeyer JH, Vandewoestyne M. Predominant mucosal expression of 5-HT4 (+h) receptor splice variants in pig stomach and colon. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(24):3747-60.
33. Holzer P, Holzer-Petsche U. Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function. *Pharmacol. Ther.* 1997;73(3):173-217.
34. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut.* 2004;53:1520-35.
35. Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology.* 1996;111(6):1683-99.
36. Ovsyannikov VI. Nejrromediatory i gormony v zheludochno-kishechnom trakte. *Sb.*; 2003. 136 s. [in Russian].
37. Voderholzer WA, Wiebecke B, Gerum M. Dysplasia of the submucous nerve plexus in slow-transit constipation of adults. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000;12(7):755-59.
38. Humenick A, Chen BN, Lauder CI, Wattchow DA, Zagorodnyuk VP, Dinning PG, et al. Characterization of projections of longitudinal muscle motor neurons in human colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Oct;31(10):e13685. DOI: 10.1111/nmo.13685.
39. Brehmer A. Classification of human enteric neurons. *Histochem Cell Biol.* 2021 Aug;156(2):95-108. DOI: 10.1007/s00418-021-02002-y.
40. Hardcastle J, Hardcastle PT, Klaren PH. The action of 5-hydroxytryptamine on normal and cystic fibrosis mouse colon: effects on secretion and intracellular calcium. *J. Pharm. Pharmacol.* 1999;51(4):449-56.
41. Humenick A, Chen BN, Wattchow DA, Zagorodnyuk VP, Dinning PG, Spencer NJ, et al. Characterization of putative interneurons in the myenteric plexus of human colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan;33(1):e13964. DOI: 10.1111/nmo.13964.
42. Costa M, Brookes SJH, Steele PA, Gibbins I, Burcher E, Kandiah CJ. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience.* 1996;75:949-67.
43. Yuan PQ, Bellier J-P, Li T, Kwaan MR, Kimura H, Tache Y. Intrinsic cholinergic innervation in the human sigmoid colon revealed using CLARITY, three-dimensional (3D) imaging, and a novel anti-human peripheral choline acetyltransferase (hpChAT) antiserum. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Apr;33(4):e14030. DOI: 10.1111/nmo.14030.
44. Hammerle CW, Surawicz CM. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14(7):2639-49.
45. Nilsson S. Comparative anatomy of the autonomic nervous system *Aut Neurosci Basic Clin* 2011;165(1):3-9.
46. Yüce B, Kemmer M, Qian G. Cannabinoid 1 receptors modulate intestinal sensory and motor function in rat. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(6):e205.
47. Koopman N, Katsavelis D, Hove AS, Brul S, de Jonge WJ, Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 31;22(17):9487. DOI: 10.3390/ijms22179487.
48. Lazebnik LB, Lychkova AE, Homeriki SG. Harakteristika nejrogumoral'noj regulyacii zheludka pri starenii. *Eksper klin gastroenterol.* 2010;12:73-77. [in Russian].
49. Bertrand PP, Bertrand RL. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci.* 2010;153(1-2):47-57.
50. Dmitrieva VA, Odincova VV. Enteral'naya nervnaya sistema i psihosomaticheskie aspekty zabojevanij zheludochno-kishechnogo trakta. *Medicinskij al'manah.* 2011;1(14):166-9. [in Russian].
51. Naria VK, Prasad KM, Murthy JV. Time-dependent peristaltic analysis in a curved conduit: Application to chyme movement through intestine. *Math Biosci.* 2017 Nov;293:21-28. DOI: 10.1016/j.mbs.2017.08.005.
52. Chevalier NR, Dacher N, Jacques C, Langlois L, Guedj C, Faklaris O. Embryogenesis of the peristaltic reflex. *J Physiol.* 2019 May;597(10):2785-2801. DOI: 10.1113/JP277746.
53. Stasi C, Sadalla S, Stefano Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Curr Drug Metab.* 2019;20(8):646-655. DOI: 10.2174/1389200220666190725115503.
54. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Feb;20(1):14-21. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835bc703.
55. Zhang Y, Paterson WG. Characterization of the peristaltic reflex in murine distal colon. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Feb;94(2):190-198. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0086.
56. Johnson DE, Drummond E, Grimwood S, Sawant-Basak A, Miller E, Tseng E, et al. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonists prucalopride and PRX-03140 increase acetylcholine and histamine levels in the rat prefrontal cortex and the power of stimulated hippocampal oscillations. *J Pharmacol Exp.* 2012;341(3):681-91.
57. Borman RA, Tilford NS, Harmer DW. 5-HT(2B) receptors play a key role in mediating the excitatory effects of 5-HT in human colon in vitro. *Br J Pharmacol.* 2002;135(5):1144-1151.
58. Mader R, Kocher T, Haier J, Wiczorek G, Pfannkuche HJ, Ito M. Investigation of serotonin type 4 receptor expression in human and non-human primate gastrointestinal samples. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(9):945-950.
59. Irving HR, Tochon-Danguy N, Chinkwo KA, Li JG, Grabbe C, Shapiro M, et al. Investigations into the binding affinities of different human 5-HT4 receptor splice variants. *Pharmacology.* 2010;85(4):224-233.
60. De Maeyer JH, Lebevre RA, Schuurkes JA. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:99-112.
61. Cash BD, Chey WD. The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1047-60.
62. Cellek S, Thangiah R, Jarvie EM. Synergy between 5-HT4 receptor activation and acetylcholinesterase inhibition in human colon and rat forestomach. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(5):539-545.
63. Beattie DT, Smith JAM. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2008 May;377(3):181-203. DOI: 10.1007/s00210-008-0276-9.
64. Leclere PG, Prins NH, Schuurkes JA, Lefebvre RA. 5-HT4 receptors located on cholinergic nerves in human colon circular muscle. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(3):366375.
65. Gershon MD, Tack J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional Disorders. *Gastroenterology.* 2007;132:397-414.
66. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011 Oct;25(B):16B-21B.
67. Sarna SK. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;291(4):G545-G555. DOI: 10.1152/ajpgi.00122.2006.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ТОВСТОЇ КИШКИ

Лук'янцева Г. В., Олійник Т. М., Киричек П. В., Моторна Н. В., Луць Ю. П.

Резюме. Товста кишка людини представляє собою найбільш дистальний відділ шлунково-кишкового тракту, основна роль якого полягає у підготовці неперетравлених залишків їжі до видалення з організму. Це забезпечується за рахунок здійснення моторної функції стінки кишки, яку характеризують ритмічні фазні, тонічні та високоамплітудні пропульсивні скорочення (гігантські мігруючі скорочення). Дослідження функціональної активності гладеньких м'язів товстої кишки значно еволюціонували від відносно простих досліджень міограм м'язових смужок до складних математичних і комп'ютерних моделей просторово-часового відображення рухової та електричної активності кишки і досить добре вивчені. Втім, природа механізмів, які здійснюють регулюючі впливи на скоротливу активність гладеньких м'язів стінки товстої кишки до сих пір лишається недостатньо вивченою. Розуміння того, які медіатори, циторецептори і внутрішньоклітинні сигнальні молекули

в циркулярних і повздожних гладеньких м'язах і кишкових нейронах можуть опосередковувати нормалізацію означеної функції при розладах моторики, наразі ще надто далекі до вичерпного знання.

Нервові впливи, які спрямовані на регуляцію моторної функції товстої кишки, реалізуються через екстра-органні нерви та завдяки здійсненню метасимпатичних ентеральних моторних рефлексів. Вони сумуються з численними і складними гуморальними ефектами. Активація моторної функції спричинюється холінергічною системою (медіатор – ацетилхолін), а також пуринами та деякими нейропептидами. Серотонінергічні, таті-кінінергічні і симпатичні ефекти у цьому складному нейро-гуморальному регуляторному процесі відіграють модулюючу роль. Кінцевою точкою кишково-нервної регуляції функції моторики є вивільнення ацетилхоліну холінергічними збудливими мотонейронами, вивільнення оксиду азоту і VIP неадренергічними нехолінергічними інгібуючими мотонейронами.

Ключові слова: моторна функція, товста кишка, регуляторні механізми.

MODERN VIEW OF REGULATORY MECHANISMS OF MOTOR FUNCTION OF THE COLON

Lukyantseva H. V., Oliinyk T. M., Kirichek P. V., Motorna N. V., Luts Yu. P.

Abstract. The human colon is the most distal part of the gastrointestinal tract, the main role of which is to prepare undigested food residues for removal from the body. This is ensured by the motor function of the intestinal wall, which is characterized by rhythmic phase, tonic and high-amplitude propulsive contractions (giant migratory contractions). Studies of the functional activity of the smooth muscles of the colon have evolved significantly from relatively simple studies of muscle strip myograms to complex mathematical and computer models of space-time mapping of motor and electrical activity of the intestine and are well studied. However, the nature of the mechanisms that exert regulatory effects on the contractile activity of the smooth muscle of the colon wall is still poorly understood. Understanding which mediators, cytoceptors, and intracellular signaling molecules in circular and longitudinal smooth muscle and intestinal neurons may mediate normalization of this function in motility disorders is still far from exhaustive.

Nerve influences, which are aimed at regulating the motor function of the colon, are realized through extraneous nerves and through the implementation of metasympathetic enteric motor reflexes. They add up to numerous and complex humoral effects. Activation of motor function is caused by the cholinergic system (mediator – acetylcholine), as well as purines and some neuropeptides. Serotonergic, tachykinergic and sympathetic effects play a modulating role in this complex neuro-humoral regulatory process. The endpoint of intestinal-nervous regulation of motility function is the release of acetylcholine by cholinergic excitatory motoneurons, the release of nitric oxide and VIP by nonadrenergic noncholinergic inhibitory motoneurons. These neuro-organ mechanisms of regulation of contractile activity of smooth muscles will help in the search for pharmacological drugs, the action of which is aimed at improving the motor function of the colon.

Key words: motor function, colon, regulatory mechanisms.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Lukyantseva H. V.: 0000-0002-8054-0108 ^{ADF}

Oliinyk T. M.: 0000-0003-4685-1479 ^{DEF}

Kirichek P. V.: 0000-0002-2760-9225 ^{BD}

Motorna N. V.: 0000-0002-7038-755X ^{BD}

Luts Y. P.: 0000-0001-9374-3732 ^{BD}

Конфлікт інтересів:

Автори повідомляють, що конфлікт інтересів відсутній.

Адреса для кореспонденції

Лук'янцева Галина Володимирівна

Національний університет фізичного виховання і спорту України

Адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Фізкультури 1.

Тел.: (097)5777765

E-mail: lukjantseva@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Проніна О. М.

Стаття надійшла 06.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 15.11.2021 року