

НЕРВНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВЛИЯНИЯ ЭНДОТОКСИНОВ КИШКИ НА ИНТЕРОЦЕПТИВНЫЕ РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь



В острых опытах на крысах установлено усиление и ослабление афферентной активности в брыжеечных нервах кишечника, вагуса под диафрагмой в зависимости от места введения липополисахарида (ЛПС, 10 мкг) в просвет кишечника. Кроме того, действие эндотоксина на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) проявляется в рефлекторном изменении эфферентной импульсации нервов. Реакции шейного симпатического, селезёночного, краниальных, каудальных брыжеечных нервов, вагуса под диафрагмой представлены усилением или ослаблением спонтанной активности эфферентных волокон и зависят от зоны инфузии ЛПС в ЖКТ. В целом преобладают ингибирующие ответы на эндотоксин, особенно в брыжеечных нервах. Согласно опытам, рефлекторные ответы симпатических эфферентных волокон, вызываемые растяжением ободочной кишки баллоном, регулярно ослабевают или полностью подавляются после введения ЛПС в просвет данного органа.

В условиях полной внешней децентрализации ЖКТ перерезкой вагуса, всех брыжеечных нервов, толстой кишки на границе с прямой кишкой эффекты модуляции под влиянием ЛПС активности как периферических, так и центральных нервных структур сохраняются за счет гуморального пути, включенного в комплексный нейромедиаторный механизм контроля вегетативных функций.

Ключевые слова: кишечник, микробиота, мозг, нервная и гуморальная регуляция.

Для цитирования: Солтанов, В. В. Нервные и гуморальные пути влияния эндотоксинов кишки на интероцептивные рефлекторные реакции / В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 2. С. 215-221. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-215-221>.

Введение

Многие исследователи отмечают наличие тесных взаимодействий между центральными и периферическими регуляторными образованиями в виде двусторонних отношений: мозг – кишечник – микробиота. Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающая большую часть всех микробов организма, участвует во многих физиологических процессах. В последнее время обращено внимание на роль микроорганизмов и их продуктов в контроле вегетативных функций, дезинтеграции нервных процессов в условиях когнитивных, психических расстройств [1].

Грамотрицательные бактерии либо бактериальные липополисахариды (ЛПС) могут вызывать как у человека, так и у животных значительные изменения в деятельности организма [1].

Вместе с тем еще недостаточно внимания уделяется изучению роли эндотоксинов в процессах модуляции интероцептивных рефлекторных реакций, функционального состояния органов и регуляторных систем. В настоящей статье приведены сведения, имеющиеся в литературе по означенным вопросам, результаты исследований, выполненных в Институте физиологии НАН Беларуси.

Активность афферентных волокон

В острых опытах на наркотизированных крысах изучены особенности действия ЛПС, инъецируемого в разные отделы ЖКТ (1 мкг или 10 мкг в 0,3-0,5 мл изотонического раствора NaCl) на тоническую активность афферентных волокон брыжеечных нервов.

Характерная особенность реакций после введения ЛПС в тощую кишку – лишь сравнительно кратковременная, до 15-20 минут, возбуждающая фаза ответа. В нервах проксимальной части под-

вздошной кишки превалировали намного более продолжительные реакции усиления тонической афферентной активности. В то же время в брыжеечных нервах, следующих к терминальной части подвздошной кишки и к слепой кишке, обнаружено в основном длительное, наступающее через несколько минут после введения ЛПС и продолжающееся до 2 ч (время наблюдения) и более угнетение афферентной импульсации [2].

Афферентные волокна дистальной части кишечника в составе каудальных брыжеечных нервов демонстрировали глубокую и длительную тормозную реакцию в ответ на введение в просвет ободочной кишки ЛПС, как и прежде, в дозе 1 мкг [2, 3]. Другие факты указывают на качественное различие ответов афферентных волокон при повышении концентрации токсина. Как следует из результатов отдельной серии экспериментов, ЛПС в дозе 10 мкг проявлял свое действие в четком и продолжительном, с высокой степенью достоверности, усилении центростремительной импульсации в ободочном, а также в брюшно-аортальном нерве, где содержатся афферентные волокна толстой кишки [3, 4]. Латентный период ответов составлял 5-7 минут, показатели частоты потенциалов достигали максимальных значений на 50-й минуте.

Что касается дорсального ствола вагуса под диафрагмой, то инъецируемый в просвет тощей кишки ЛПС (1 мкг в составе изотонического раствора) приводит обычно к неуклонному и значительному повышению афферентной импульсации в периферическом конце данного нерва. На пике реакции частота импульсации повышается на 90% и более по сравнению с фоновыми значениями. Действие того же раздражителя на рецепторы подвздошной кишки проявлялось несколько менее значительно (прирост частоты импульсации

составил 38%). Более высокие дозы препарата (10 мкг) также оказывали стимулирующее влияние на афференты блуждающего нерва [5].

Таким образом, главным итогом серий исследований выступает тот факт, что ЛПС, действуя со стороны слизистой оболочки кишечника, оказывает весьма выраженное влияние на тоническую активность висцеральных афферентных волокон. Эффекты значительно различаются между собой в зависимости от места введения эндотоксина в кишку.

В наших экспериментах с регистрацией внеклеточными микроэлектродами потенциалов дорсомедиальной ретикулярной формации (РФ) у наркотизированных крыс установлено, что перерезка под диафрагмой вентрального и дорсального стволов вагуса заметно влияет на тоническую активность нейронов РФ продолговатого мозга. Если в опытах с сохраненными нервами суммарная частота спонтанной импульсации колебалась в пределах 332 ± 15 имп/с, то после невротомии была достоверно ослаблена и составляла 153 ± 18 имп/с [6].

Инфузия в тощую кишку 0,5 мл изотонического раствора NaCl, содержащего 10 мкг ЛПС, приводит к достоверному повышению частоты фоновой импульсации РФ. В контроле только изотонический (апиrogenный) раствор хлорида натрия такой реакции не вызывает. В то же время введение ЛПС (также 10 мкг) в терминальную часть подвздошной кишки сопровождалось длительным и значительным уменьшением частоты разрядов нейронов РФ. Эффекты действия эндотоксина на слизистую оболочку ободочной кишки, как и подвздошной, также были ингибирующими [7-10]. Итак, реакции нейронов РФ различаются в зависимости от места первоначального действия препарата.

Наряду с этим получены экспериментальные данные, согласно которым внутрибрюшинное введение ЛПС (10 мкг) приводит к падению не менее чем на 45-50% частоты потенциалов нейронов РФ.

Таким образом, приведенные экспериментальные данные показывают, что изменения активности висцеральных афферентных волокон, вызываемые действием эндотоксина на интероцепторы, весьма значимо сказываются на тонической импульсации бульбарных структур.

Рефлекторные реакции висцеральных нервов

В литературе имеется ряд публикаций, в которых характеризуются эффекты некоторых провоспалительных цитокинов. Инъецируемый внутривенно ИЛ-1 β дозозависимо повышал активность симпатических волокон в селезеночном и надпочечниковом нервах [11-12], а в почечном нерве вызывал увеличение, а затем продолжительное угнетение импульсации [12].

В наших опытах изучалось действие эндотоксина на разные отделы ЖКТ. Активность афферентных волокон в шейном симпатическом нерве, «периферического» участка этого нерва, связь которого со спинным мозгом не нарушена,

изменяется характерным образом в зависимости от места введения раздражителя в кишку [13].

Орошение изотоническим раствором с ЛПС (10 мкг) слизистой оболочки дистальной части подвздошной кишки вызывает угнетение афферентной импульсации. Достоверное ослабление активности сохраняется в течение всего времени наблюдения, от 1,5 до 2 часов. При инфузии ЛПС в тощую кишку выявлены неоднозначные реакции. У одной группы животных отмечается активирующий эффект с постепенным, после 40-60 минут, возвращением к фону, у другой – ингибирующий ответ, сохраняющийся в течение всего времени наблюдения (более 2 ч) без возвращения к исходному уровню [13].

В селезеночном нерве регистрируются глубокие тормозные ответы афферентных волокон, если раздражению (10 мкг ЛПС) подвергаются рецепторы слизистой оболочки желудка. Максимальные значения ингибирующих реакций составляли 50% от фоновых значений. Применение более низких доз ЛПС значимых эффектов не вызывало [14]. Иные результаты получены при воздействии на дистальные отделы ЖКТ. Так, введение в подвздошную или в поперечную ободочную кишку 10 мкг ЛПС сопровождается достоверным (максимально на 45%) повышением частоты симпатической афферентной импульсации в нерве селезенки. Из работ других авторов известно, что инъекция внутривенно 10 мкг ЛПС вызывает усиление активности в указанном нерве [15].

Как оказалось, симпатингибирующие ответы возникают и в постганглионарных нервах чревного сплетения после инфузии в изотоническом растворе 1 или 10 мкг ЛПС в желудок [16].

В других экспериментах инъекция эндотоксина в поперечную ободочную кишку также имеет своим следствием длительное угнетение афферентной импульсации в ободочном нерве, максимум на $68,5 \pm 3,0\%$ [17]. Следует отметить, что особо выраженные, продолжительные тормозные по направленности эффекты изменений активности симпатических афферентных волокон наступают в постганглионарных, краниальных и каудальных брыжеечных нервах в подобных ситуациях действия ЛПС на интероцепторы [17, 18].

Указанные достаточно значительные изменения уровня тонической активности симпатических нейронов существенно сказываются на процессах нервного контроля вегетативных функций взаимодействия органов. Так, оказалось, что ЛПС, предварительно инфузируемый в ободочную кишку или каудальные сегменты илеум, выступает как ингибитор рефлекторных реакций, регуляторно регистрируемых в контроле в виде повышения частоты и амплитуды афферентных потенциалов в вагусе, под диафрагмой, а также в ободочном нерве (симпатических волокон) в случае раздражения механорецепторов толстой кишки путем ее растяжения баллоном [18, 19]. Эти ответы свидетельствуют о прекращении или ослаблении симпатической передачи возбуждения на уровне продолговатого и, возможно, спинного мозга.

Гуморальные факторы сигнализации

Как следует из результатов наших исследований, кроме нервных путей передачи информации в центральной нервной системе (ЦНС) существует звено восходящих влияний ЖКТ, образованное поступающими в кровяное русло физиологически активными веществами. Конкретно получены следующие данные. В острых опытах проводили децентрализацию желудка и тонкой кишки (как и других органов брюшной полости) путем перерезки всех нервов чревного и краниального брыжеечного сплетений (постганглионаров) в области одноименных артерий и блуждающие нервы под диафрагмой, включая печёночную ветвь. Тем самым прерывалось поступление в ЦНС информации по нервным волокнам. По прошествии некоторого времени, обычно 1-1,5 ч, в ответ на введение в желудок 1 мкг ЛПС в составе изотонического раствора NaCl постоянно обнаруживалось значительное угнетение эфферентной активности селезёночного нерва с латентным периодом в пределах 5-10 минут. Реакции продолжаются в течение всего времени наблюдения – 1,5-2 часа и проявляются в постепенном и неуклонном ослаблении (в 2 раза) импульсации по частоте и амплитуде. Торможение эфферентной импульсации изучаемого нерва имеет место и после применения более высокой дозы ЛПС – 10 мкг [16].

В тех же условиях, т. е. после децентрализации желудка, тоническая симпатическая импульсация в центральных отрезках нервов чревного сплетения (их связь с ЦНС не нарушена), отпрепарированных в области чревной артерии, отличалась увеличением частоты и амплитуды потенциалов симпатических волокон при введении, как и прежде, 1 мкг ЛПС в желудок, вместо тормозной реакции, наблюдаемой до перерезки нервов [16].

Выявленный гуморальный путь модуляции активности симпатических эфферентных нейронов выступает в качестве важного дополнения к интероцептивному звену висцеральных рефлексов, представленному реагирующими на эндотоксины окончаниями афферентных волокон. Подобный путь действия на нервные центры установлен ра-

нее и для некоторых кишечных пептидов [20].

Представленные свидетельства модуляции тонической активности симпатических эфферентных волокон и их рефлекторные ответы, предопределяемые эндотоксином, сопряжены с реакциями симпатoadrenalовой системы. Прослеживаются корреляции между результатами электрофизиологических и биохимических исследований. Внутривбрюшинное введение крысам ЛПС (10-15 мкг) сопровождается характерными изменениями содержания катехоламинов в тканях (таблица). Так, через 1 ч после его введения в большинстве изученных тканей происходило достоверное увеличение содержания норадреналина (НА) и адреналина (А), исключая надпочечники, где имела место противоположная реакция. Однако спустя 5 часов в гипоталамусе, продолговатом мозге, сердце, подвздошной кишке концентрация НА и А достоверно снижалась. В то же время в селезёнке, лимфатических узлах брыжейки кишки и надпочечниках уменьшалось содержание только НА, уровень А повышался, кроме лимфатических узлов, где гормон не выявлялся. Но в плазме крови уровень катехоламинов оставался повышенным [21]. Отмеченное в данных опытах понижение концентрации НА в перечисленных органах нами связано с угнетением симпатической эфферентной импульсации и зависимым от этой реакции подавлением его синтеза и угнетением обратного захвата окончаниями норадренергических нейронов. Цитокины, фактор некроза опухоли (α), ИЛ-1 тормозят выделение НА из пресинаптических окончаний симпатических волокон [22-23].

В целом, согласно результатам исследований, действие ЛПС после интраперитонеальной инфузии проявляется в диффузных двухфазных изменениях содержания НА и А в тканях, преимущественно в его уменьшении после первоначального увеличения. Полученные факты отражают реакции организма (в данном случае на проникновение в брюшную полость эндотоксинов), представленные, вслед за активацией, торможением симпатoadrenalовой системы.

Таблица – Содержание норадреналина и адреналина в тканях, органах (мкг/г) и крови (мкг/л) крыс через 1 час после внутривбрюшинного введения липополисахарида (40 мкг/кг)

Table – The content of noradrenaline and adrenaline in tissues, organs (mcg/g) and blood (mcg/l) of rats 1 hour after intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (40 μ g/kg)

Органы и ткани	Содержание катехоламинов			
	Контроль		Через 1 час после введения ЛПС	
	норадреналин	адреналин	норадреналин	адреналин
Гипоталамус	0,94±0,04	0,025±0,003	>1,4±0,09*	+0,039±0,006*
Продолговатый мозг	1,30±0,17	0,032±0,006	>1,9±0,18**	+0,043±0,004*
Сердце	0,75±0,04	0,18±0,023	>0,99±0,05*	+0,23±0,02*
Подвздошная кишка	0,33±0,03	0,014±0,002	>0,44±0,06*	+0,023±0,003*
Надпочечник	248±17	466±32	<213±16*	-403±29*
Селезёнка	0,57±0,04	0,046±0,003	>0,67±0,04*	+0,061±0,008*
Лимфатические узлы	0,09±0,008	–	>0,14±0,02*	–
Кровь	1,03±0,08	0,52±0,03	>1,58±0,19**	+0,84±0,05**

Примечание – Контрольная и опытная группы состояли из 6 животных. Прочерк – гормон не обнаруживается; * – достоверные различия по сравнению с контролем при $p < 0,05$; ** – $P < 0,01$

Таким образом, в организме функционирует комплексная система рефлекторной модуляции активности вегетативных нервных центров, представленная на периферии висцеральными чувствительными волокнами, реагирующими на действие кишечных эндотоксинов, и физиологически активными веществами. Деятельность указанного нейро-гуморального механизма, берущего начало в слизистой оболочке, предназначена для управления как иммунокомпетентными, так и одновременно с этим другими органами и функциональными системами. Экспериментальные данные, имеющиеся в литературе, объясняют фактические основы существования отмеченного механизма.

Эпителиоциты кишечника, тучные клетки, макрофаги, как и другие иммунокомпетентные клетки, эндотелиоциты продуцируют после контакта с бактериальным ЛПС целую гамму биологически активных веществ протеиновой, липидной, свободнорадикальной природы [24]. Все они в состоянии модулировать активность рецепторных окончаний афферентных волокон [25, 26]. Стимуляторами чувствительных волокон могут быть серотонин, гистамин, протеазы, выделяемые тучными клетками слизистой оболочки под влиянием энтеротоксинов [27, 28]. Поскольку разные отделы пищеварительного тракта млекопитающих различаются между собой по содержанию естественной микрофлоры, следовало ожидать, что ЛПС, введенные в просвет кишки, будут, во-первых, изменять активность афферентных волокон и, во-вторых, такое действие может быть неодинаковым в проксимальных и дистальных отделах кишечника.

Провоспалительные цитокины транспортируются через гематоэнцефалический барьер. Действие на функции мозга может быть опосредовано влиянием на церебральные эндотелиальные клетки [29]. Эти и другие факты приводят к допущению, согласно которому внутрибрюшинно введенный ЛПС в малых дозах влияет на активность мозга за счет афферентов вагуса, тогда как в случае применения высоких доз может включаться и гуморальный путь [30].

Литература

1. Яковлев, М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98-109.
2. Soltanov, V. V. Purinergic mechanisms of changes in the afferent activity following application of lipopolysaccharide *E. coli* to the ileum and colon / V. V. Soltanov, A. G. Chumak, A. Y. Rydaya // Medico-Biological Problems of Thermophysiology / ed.: V. N. Gourine, V. A. Kulchitsky, B. Tzschentk. – Minsk, 2002. – P. 152-153.
3. Солтанов, В. В. Закономерности изменений афферентной и симпатической эфферентной импульсации после введения в ободочную кишку крыс ЛПС *E. coli* / В. В. Солтанов, А. Ю. Рудая // Новости медико-биологических наук. – 2004. – № 4. – С. 13-17.
4. Морозова, И. Л. Реакции афферентных волокон ободочной кишки на введение в ее просвет липополисахарида *E. coli* на фоне экспериментального

Заключение

Результаты представленных в обзоре серий исследований свидетельствуют о том, что афферентные волокна разных отделов ЖКТ неодинаково реагируют на местное действие эндотоксина. Афферентная импульсация брыжеечных нервов тощей, краниальной части подвздошной кишки кратковременно повышается под влиянием локальной инфузии в соответствующую петлю кишки ЛПС, но с рецепторов дистальных сегментов илеум, особенно илеоцекальной зоны, регистрируются продолжительные ингибирующие реакции. Сравнительно namного более длительные ответы (ингибирующие) возникают при действии ЛПС на рецепторы толстой кишки.

Следует отметить, что эфферентная активность вегетативных нервов находится в большой зависимости от тонической центростремительной сигнализации с рецепторов органов брюшной полости. Весомую роль в этом, вероятно, играет микрофлора ЖКТ. Полученные результаты свидетельствуют об инициации преимущественно тормозных реакций симпатических эфферентных волокон в нервах краниальных, каудальных брыжеечных сплетений после введения эндотоксина в относительно малых дозах в желудок, тонкую или толстую кишку. Вследствие отмеченных ингибирующих процессов может изменяться, как установлено, нервный контроль физиологических функций.

Согласно данным проведенных исследований, интероцептивная нервная сигнализация, передаваемая в ЦНС и модулируемая вводимым в кишку ЛПС, дополняется в большинстве случаев гуморальными факторами влияния на нервные структуры, возникающими в органах системы пищеварения, в связи с чем рефлекторные реакции на уровне соответствующих нервных центров корректируются проникающими через гематоэнцефалический барьер эндогенными активными продуктами (цитокины, медиаторы, гормоны, метаболиты), формируя окончательные ответы эфферентов на периферии.

- колита / И. Л. Морозова, В. В. Солтанов // Новости медико-биологических наук. – 2005. – № 2. – С. 12-16.
5. Soltanov, V. V. Functional, structural and biochemical changes induced by lipopolysaccharide *E. coli* in rats / V. V. Soltanov, A. A. Yemelyanova, I. L. Morozova // Medico-Biological Problems of Thermophysiology / ed.: V. N. Gourine, V. A. Kulchitsky, B. Tzschentk. – Minsk, 2002. – P. 148-151.
6. Солтанов, В. В. Изменение активности нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга при введении липополисахарида *E. coli* в тонкую кишку ваготомированным крысам / В. В. Солтанов, Т. М. Лукашенко // Новости медико-биологических наук. – 2004. – № 3. – С. 15-18.
7. Солтанов, В. В. Активность нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга при введении липополисахарида *E. coli* в тонкую кишку / В. В. Солтанов, Т. М. Лукашенко // Весці НАН Беларусі. Серыя медыка-біялагічных навук. – 2001. – № 2. – С. 30-33.

8. Soltanov, V. V. The bulbar neuron activity after intracolonic of intraabdominal administration of lipopolysaccharide *E. coli* in condition of experimental colitis in rats / V. V. Soltanov, T. M. Lukachenko // *Новости медико-биологических наук.* – 2005. – № 1. – С. 14-18.
9. Солтанов, В. В. Нервные механизмы расстройств двигательной активности толстой кишки / В. В. Солтанов, В. А. Сергеев, Т. М. Лукашенко // *Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии* : сб. науч. ст. / ред.: В. Н. Гурин, В. Н. Калюнов, Д. М. Попутников. – Минск, 2007. – С. 224-231.
10. Солтанов, В. В. Реакции нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, симпато-адреналовой системы при внутрибрюшинном введении ЛПС *E. coli* до и после ваготомии / В. В. Солтанов, Т. М. Лукашенко, В. С. Левковец // *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* – 2004. – Т. 48, № 6. – С. 92-95.
11. Schimuzi, N. An interleukin-1beta-induced noradrenaline release in the spleen is mediated by brain corticotropin-releasing factor: an in vivo microdialysis study in conscious rats / N. Schimuzi, T. Hori, H. Nakane // *Brain Behav. Immun.* – 1994. – Vol. 8, № 1. – P. 14-23. – doi: 10.1006/brbi.1994.1002.
12. Nijijima, A. The effects interleukin-1beta on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat / A. Nijijima, T. Hori, S. Aou // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1991. – Vol. 36, № 3. – P. 183-192. – doi: 10.1016/0165-1838(91)90042-2.
13. Солтанов, В. В. Изменение эфферентной импульсации шейного симпатического нерва после введения в тощую и подвздошную кишку эндотоксина *E. coli* / В. В. Солтанов, Т. М. Лукашенко // *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* – 2005. – Т. 49, № 2. – С. 54-56.
14. Солтанов, В. В. Особенности изменений импульсации эфферентных волокон селезеночного нерва при введении липополисахарида *E. coli* в желудок крыс / В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская // *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* – 2004. – Т. 48, № 4. – С. 68-71.
15. Activation and selectivity of sympathetic nerve electrical activity response to bacterial endotoxin / B. J. McNeil [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270, № 1. – P. R264-270.
16. Солтанов, В. В. Роль липополисахарида *E. coli* в механизмах гуморального контроля активности симпатических эфферентных нейронов / В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская // *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* – 2005. – Т. 49, № 4. – С. 77-80.
17. Солтанов, В. В. Модуляция активности симпатических эфферентных волокон ЛПС *E. coli* в условиях экспериментального колита / В. В. Солтанов, И. Л. Морозова // *Весті НАН Беларусі. Серыя медыка-біялагічных навук.* – 2006. – № 1. – С. 61-66.
18. Солтанов, В. В. Угнетение активности эфферентных волокон вагуса и брыжеечных нервов в условиях колита / В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская // *Проблемы регуляции висцеральных функций* : сб. науч. ст. / редкол.: В. С. Улащик [и др.]. – Минск, 2008. – Кн. 1. – С. 222-227.
19. Морозова, И. Л. Особенности влияния аденозина на активность афферентных и эфферентных волокон различных отделов кишечника / И. Л. Морозова, М. В. Головач, В. В. Солтанов // *Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине : материалы междунар. науч. конф., Минск, 15-16 июня 2004 г.* / ред.: В. Н. Гурин, К. В. Судаков. – Минск, 2004. – С. 261-263.
20. Солтанов, В. В. Механизмы саморегуляции вегетативных функций в норме и патологии / В. В. Солтанов. – Минск : *Навука і тэхніка.* – 1994. – 335 с.
21. Солтанов, В. В. Влияние бактериального эндотоксина *E. coli* на содержание катехоламинов в крови и органах крыс / В. В. Солтанов, В. С. Левковец // *Весті НАН Беларусі. Серыя медыка-біялагічных навук.* – 2002. – № 1. – С. 76-78.
22. Elenkov, I. J. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and autoimmunity / I. J. Elenkov, G. P. Chrousos // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 996. – P. 290-303. – doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x.
23. The role of sympathetic nervous system in intestinal inflammation / R. H. Straub [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55, № 11. – P. 1640-1649. – doi: 10.1136/gut.2006.091322.
24. Miller, M. J. S. A molecular prelude to intestinal inflammation / M. J. S. Miller, M. Sandoval // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 4. – P. G795-G799. – doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.4.G795.
25. Williams, R. M. Vagal afferent nerve fibres contact mast cells in rat small intestinal mucosa / R. M. Williams, H. R. Berthaind, R. H. Stead // *Neuroimmunomodulation.* – 1997. – Vol. 4, № 5-6. – P. 266-270. – doi: 10.1159/000097346.
26. Чумаков, А. Г. Вклад монооксида азота в симпатизирующий рефлекс кишечника на селезенку на уровне афферентного звена / А. Г. Чумаков, В. В. Солтанов, Л. М. Комаровская // *Пурины и монооксид азота. Регуляторная функция в организме* : сб. ст. юбилейн. конф., посвящ. 50-летию со дня основания Ин-та физиологии НАН Беларуси, Минск, 7-8 окт. 2003 г. / ред.: В. Н. Гурин. – Минск, 2003. – С. 152-155.
27. Interleukin-1 β in immune cells of the abdominal vagus nerves a link between in immune and nervous systems / L. E. Goehler [et al.] // *The J. of Neuroscience.* – 1999. – Vol. 19, № 7. – P. 2799-2806. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-07-02799.1999.
28. Ноздрачев, А. Д. Влияние продуктов дегрануляции тучных клеток на импульсную активность сенсорных волокон брыжеечных нервов / А. Д. Ноздрачев, Л. В. Филиппова, Н. О. Шерман // *Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности* : сб. ст. / под ред. В. Н. Гурина. – Минск, 1999. – С. 244-245.
29. Van Dam, A.-M. Interleukin-1 receptors on rat brain endothelial cells: a role in neuro-immune interaction? / A.-M. Van Dam, H. D. de Vries, F. Berkenbosch // *Faseb J.* – 1996. – Vol. 10. – P. 351-356. – doi: 10.1096/fasebj.10.2.8641570.
30. Circulating cytokines and endotoxin are not necessary for the activation of the sickness or corticosterone response produced by perihelal *E. coli* challenge / J. Campisi [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95, № 5. – P. 1873-1882. – doi: 10.1152/jappphysiol.00371.

References

1. Jakovlev MJu. Jelementy jendotoksinovoj teorii fiziologii i patologii cheloveka [Elements of the endotoxin theory of human physiology and pathology]. *Fiziologija cheloveka* [Human physiology]. 2003;29(4):98-109 (Russian).

2. Soltanov VV, Chumak AG, Rydaya AY. Purinergic mechanisms of changes in the afferent activity following application of lipopolysaccharide E. coli to the ileum and colon. In: Gourine VN, Kulchitsky VA, Tzschenk B, editors. *Medico-Biological Problems of Thermophysiology*. Minsk: Biznesofset; 2002. p. 152-153.
3. Soltanov VV, Rudaja A Ju. Zakonomernosti izmenenij afferentnoj i simpaticheskoj jefferentnoj impulsacii posle vvedenija v obodochnuju kishku kryš LPS E. coli [Law of changes afferent and sympathetic efferent impulsation after introduction in colon of rats LPS E. coli.]. *Novosti mediko-biologičeskikh nauk* [News of biomedical sciences]. 2004;4:13-17. (Russian).
4. Morozova IL, Soltanov VV. Reakcii afferentnyh volokon obodochnoj kishki na vvedenie v ee prosvet lipopolisaharida E. coli na fone jeksperimentalnogo kolita [Reaction afferents fibres colon on introduction in its gleam lipopolysaccharide E. coli on a background experimental colyte]. *Novosti mediko-biologičeskikh nauk* [News of biomedical sciences]. 2005;2:12-16. (Russian).
5. Soltanov VV, Yemelyanova AA, Morozova IL. Functional, structural and biochemical changes induced by lipopolysaccharide E. coli in rats. In: Gourine VN, Kulchitsky VA, Tzschenk B, editors. *Medico-Biological Problems of Thermophysiology*. Minsk: Biznesofset; 2002. p. 148-151.
6. Soltanov VV, Lukashenko TM. Izmenenie aktivnosti neyronov retikuljarnoj formacii prodolgovatogo mozga pri vvedenii lipopolisaharida E. coli v tonkuju kishku vagotomirovannym kryšam [Change of activity neurones reticuleres formations of an oblong brain at introduction lipopolysaccharide E. coli in a thin gut vagotomy to rats]. *Novosti mediko-biologičeskikh nauk* [News of biomedical sciences]. 2004;3:15-18. (Russian).
7. Soltanov VV, Lukashenko TM. Aktivnost neyronov retikuljarnoj formacii prodolgovatogo mozga pri vvedenii lipopolisaharida E. coli v tonkuju kishku [Activity neurones reticuleres formations of an oblong brain at introduction lipopolysaccharide E. coli in a thin gut]. *Vesci Nacyjanalnej akademii navuk Belarusi. Seryja bijalagichnyh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Biological Series]. 2001;2:30-33. (Russian).
8. Soltanov VV, Lukachenko TM. The bulbar neuron activity after intracolonic of intraabdominal administration of lipopolysaccharide E. coli in condition of experimental colitis in rats. *Novosti mediko-biologičeskikh nauk* [News of biomedical sciences]. 2005;1:14-18.
9. [9]. Soltanov VV, Sergeev VA, Lukashenko TM. Nervnye mehanizmy rasstrojstv dvigatelnoj aktivnosti tolstoj kishki [Nervous mechanisms of frustration of impellent activity of a thick gut]. In: Gurin VN, Kaljunov VN, Poputnikov DM, editors. *Nejrogumoralnye mehanizmy reguljacji funkcij v norme i patologii* [Neurogumorals mechanisms of regulation of functions in norm and pathologies]. Minsk : Biznesofset, 2007. p. 224-231. (Russian).
10. Soltanov VV, Lukashenko TM, Levkovec VS. Reakcii neyronov retikuljarnoj formacii prodolgovatogo mozga, simpat-adrenalovoj sistemy pri vntribrjushinnom vvedenii LPS E. coli do i posle vagotomii [Reactions neurones reticuleres formations of an oblong brain, sympato-adrenalovoi systems at intraperytoneal introduction LPS E. coli before and after vagotomy]. *Doklady Nacionalnoj akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus]. 2004;48(6):92-95 (Russian).
11. Schimuzi N, Hori T, Nakane H. An interleukin-1beta-induced noradrenaline release in the spleen is mediated by brain corticotropin-releasing factor: an in vivo microdialysis study in conscions rats. *Brain Behav. Immun.* 1994;8(1):14-23. doi: 10.1006/brbi.1994.1002.
12. Niijima A, Hori T, Aou S. The effects interleukin-1beta on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1991;36:183-192. doi: 10.1016/0165-1838(91)90042-2.
13. Soltanov VV, Lukashenko TM. Izmenenie jefferentnoj impulsacii shejnogo simpaticheskogo nerva posle vvedenija v toshhuju i podvzdoshnuju kishku jendotoksina E. coli [Change efferent impulsation a cervical sympathetic nerve after introduction in lean and a intestinum ileum endotoxine E. coli]. *Doklady Nacionalnoj akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus]. 2005;49(2):54-56. (Russian).
14. Soltanov VV, Komarovskaja LM. Osobennosti izmenenij impulsacii jefferentnyh volokon seledenochnoho nerva pri vvedenii lipopolisaharida E. coli v zheludok kryš [Feature of changes impulsation efferents fibres lien a nerve at introduction lipopolysaccharide E. coli in a stomach of rats]. *Doklady Nacionalnoj akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus]. 2004;48(4):68-71. (Russian).
15. MacNeil BJ, Jansen AH, Greenberg AH, Nance DM. Activation and selectivity of sympathetic nerve electrical activity response to bacterial endotoxin. *Am. J. Physiol.* 1996;270(1):R264-270.
16. Soltanov VV, Komarovskaja LM. Rol lipopolisaharida E. coli v mehanizmah gumoralnogo kontrolja aktivnosti simpaticheskikh jefferentnyh neyronov [Role lipopolysaccharide E. coli in mechanisms gumoral the control of activity sympathetic efferents neurones]. *Doklady Nacionalnoj akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus]. 2005;49(4):77-80 (Russian).
17. Soltanov VV, Morozova IL. Moduljacija aktivnosti simpaticheskikh jefferentnyh volokon LPS E. coli v uslovijah jeksperimentalnogo kolita [Modulation of activity sympathetic efferents fibres LPS E. coli in conditions experimental of colyte]. *Vesci Nacyjanalnej akademii navuk Belarusi. Seryja bijalagichnyh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Biological Series]. 2006;1:61-66. (Russian).
18. Soltanov VV, Komarovskaja LM. Ugnetenie aktivnosti jefferentnyh volokon vagusa i bryzheechnyh nervov v uslovijah kolita [Oppression of activity efferents fibres of vagus and mesenteric nerves in conditions of colyte]. In: Ulashchik VS, Kulchitsky VA, Soltanov VV, Kalyunov VN, Rubakhova VM, editors. *Problemy reguljacji visceralnyh funkcij* [Problems of regulation viscerales functions]. Vol. 1. Minsk: RIVSh; 2008. p. 222-227 (Russian).
19. Morozova IL, Golovach MV, Soltanov VV. Osobennosti vlijanij adenzina na aktivnost afferentnyh i jefferentnyh volokon razlichnyh otdelov kishechnika. In: Gurin VN, Sudakov KV, editors. *Problemy integracii funkcij v fiziologii i medicine* [Problems of integration of functions in physiology and medicine]. Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2004 Jun 15-16; Minsk. Minsk: Biznesofset; 2004. p. 261-263 (Russian).
20. Soltanov V.V. Mehanizmy samoreguljacji vegetativnyh funkcij v norme i patologii [Mechanism of self-control of vegetative functions in norm and a pathology] Minsk: Navuka i tjehnika; 1994. 335 p. (Russian).
21. Soltanov VV, Levkovets VS. Vlijanie bakterialnogo jendotoksina E. coli na sodержanie kateholaminov v krovi i

- organah kryś [Influence bacterial endotoxine E. coli on the maintenance kathecholamines in blood and bodies of rats]. *Vesci Nacyjanalnaj akademii navuk Belarusi. Seryja bi-jalagichnyh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Biological Series]. 2002(1):76-78 (Russian).
22. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *Ann. N. V. Acad. Sci.* 2002;996:290-303. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x.
 23. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut.* 2006;55(11):1640-1649. doi: 10.1136/gut.2006.091322.
 24. Miller MJS, Sandoval M. A molecular prelude to intestinal inflammation. *Am. J. Physiol.* 1999;276(4):G795-G799. doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.4.G795.
 25. Williams RM, Berthaind HR, Stead RH. Vagal afferent nerve fibres contact mast cells in rat small intestinal mucosa. *Neuroimmunomodulation.* 1997;4(5-6):266-270. doi: 10.1159/000097346.
 26. Chumak AG, Soltanov VV, Komarovskaja LM. Vklad monooksida azota v simpatoaktivirujushhij refleks kishhechnika na selezenu na urovne afferentnogo zvena [Contribution of monooxide nitrogen in sympatoactivation a reflex of intestines on a spleen at a level afferent a link]. In.: Gurin VN, editor. *Puriny i monooksid azota. Reguljatornaja funkcija v organizme* [Purines and monooxide nitrogen. Regular functions in an organism]. Sbornik statej jubilejnoj konferencii, posvjashhennoj 50-letiju so dnja osnovanija Instituta fiziologii NAN Belarusi; 2003 Okt. 7-8; Minsk. Minsk: Tehnoprnt; 2003. p. 152-155. (Russian).
 27. Goehler LE, Gaykema RP, Nguyen KT, Lee JE, Tilders FJ, Maier SF, Watkins LR. Interleukin-1 β in immune cells of the abdominal vagus nerves a link between the immune and nervous systems. *The J. of Neuroscience.* 1999;19(7):2799-2806. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-07-02799.1999.
 28. Nozdrachev AD, Filippova LV, Sherman NO. Vlijanie produktov degranuljacii tuchnyh kletok na impulsnuju aktivnost senzornyh volokon bryzheechnyh nervov [Influence of products degranulation corpulent cells on pulse activity of touch fibres intestinales nerves]. In.: Gurin VN, editor. *Rol nejromediatorov i reguljatornyh peptidov v processah zhiznedateljnosti* [The Role neuromediator and regulator peptides during ability to live]. Minsk: Polibig; 1999. p. 244-245 (Russian).
 29. Van Dam AM, De Vries HE, Kuiper J, Zijlstra FJ, De Boer AG, Tilders FJ, Berkenbosch F. Interleukin-1 receptors on rat brain endothelial cells: a role in neuro-immune interaction? *Faseb J.* 1996;10:351-356. doi: 10.1096/fasebj.10.2.8641570.
 30. Campisi J, Hansen MK, O'Connor KA, Biedenkapp JC, Watkins LR, Maier SF, Fleshner M. Circulating cytokines and endotoxin are not necessary for the activation of the sickness or corticosterone response produced by peripheral E. coli challenge. *J. Appl. Physiol.* 2003;95(5):1873-1882. doi: 10.1152/jappphysiol.00371.

NERVE AND HUMORAL PATHWAYS OF INTESTINAL ENDOTOXINS INFLUENCE ON INTEROCEPTIVE REFLEX REACTIONS

V. V. Soltanov, L. M. Komarovskaya

Institute of Physiology of the NAS of Belarus, Minsk, Belarus

In acute experiments on rats, an increase and decrease in afferent activity in the mesenteric nerves of the intestine as well as vagus under the diaphragm, depending on the site of lipopolysaccharide (LPS, 10 μ g) injection into the intestinal lumen, has been established. In addition, the effect of endotoxin on the gastrointestinal tract (GIT) is manifested in a reflex change in the efferent nerve impulses. The reactions of the cervical sympathetic, splenic, cranial and caudal mesenteric nerves as well as vagus under the diaphragm are represented by an increase or decrease in the spontaneous activity of efferent fibers and depend on the zone of LPS infusion in the GIT. In general, inhibitory responses to endotoxin predominate, especially in the mesenteric nerves. According to experiments, the reflex responses of sympathetic efferent fibers caused by balloon distension of the colon are regularly weakened or completely suppressed after the infusion of LPS into the lumen of this organ.

Under conditions of complete external decentralization of the GIT by transection of the vagus, all mesenteric nerves and the colon at the border with the rectum, the effects of modulation of the activity of both peripheral and central nervous structures under the influence of LPS are preserved due to the humoral pathway included in the complex neurotransmitter mechanism for controlling autonomic functions.

Keywords: *intestines, microbiota, brain, nervous and humoral regulation.*

For citation: *Soltanov VV, Komarovskaya LM. Nerve and humoral pathways of influence of intestinal endotoxins on interoceptive reflector reactions. Journal of the Grodno State Medical University. 2022;20(2): 215-221. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-215-221>.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Солтанов Владимир Всеволодович / Soltanov Vladimir, e-mail: biblio@fizio.bas-net.by
Комаровская Людмила Михайловна / Komarovskaya Ludmila, e-mail: biblio@fizio.bas-net.by

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.03.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2022