

УДК 612.36+616.008.3/5«312»

DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2024-2-69-82

**Лук'янцева Галина Володимирівна**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

[lukjantseva@gmail.com](mailto:lukjantseva@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8054-0108>

**Ільїн Володимир Миколайович**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

[ilyin\\_nufvsu@ukr.net](mailto:ilyin_nufvsu@ukr.net)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7140-0659>

**Дроздовська Світлана Богданівна**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5204>

**Гончаренко Ігор Вікторович**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

[goncharenko.igor@gmail.com](mailto:goncharenko.igor@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-3270>

**Пастухова Вікторія Анатоліївна**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

[Pastuhova\\_V@ukr.net](mailto:Pastuhova_V@ukr.net)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-913X>

## ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ ГЛАДКОМ'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ

*В статті розглядаються аспекти центральних і місцевих регуляторних механізмів моторної функції товстої кишки. Актуальність означеної проблематики визначається тим фактом, що порушення належної корекції скоротливої діяльності м'язової оболонки травного каналу є одними з провідних етіологічних факторів у розвитку таких патологій, як діарея, закрепи, синдром подразненої кишки тощо. Відповідним чином, успішне лікування і профілактика подібних захворювань, потребують глибокого і всебічного вивчення механізмів центрального і місцевого регулювання скоротливої діяльності м'язової оболонки стінки товстої кишки. Не дивлячись на багаторічну історію дослідження морфо-функціональних аспектів корекції і координації рухової активності шлунково-кишкового тракту, наявний масив знань з означеної проблематики ще виявляється дуже далеким від досконалості і гостро актуалізує появу фундаментальних досліджень. В статті розглянуто основні провідні механізми регуляції моторної функції товстої кишки.*

**Ключові слова:** товста кишка; м'язова оболонка; ентєральна нервова система; нейромедіатори; гормони.

**Постановка проблеми. Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Товста кишка як найбільш дистальна частина шлунково-кишкового тракту здійснює кілька важливих функцій, у тому числі – завершальне розщеплення макронутрієнтів, ферментацію поживних речовин, всмоктування мономерних продуктів гідролізу, води і мінеральних речовин, видалення фекальних мас [1 - 3]. Належне здійснення усіх означених процесів виконується за участі гладком'язової тканини стінки кишки і потребує для своєї оптимальної реалізації участі точних регуляторних впливів [4, 5].

Злагоджені скорочення м'язової оболонки товстої кишки детермінуються складним комплексом взаємопов'язаних міогенних механізмів, метасимпатичних нервових рефлексів і впливу гуморальних чинників на чолі з системними ефектами структур ЦНС [6-8]. Не дивлячись на багаторічну історію вивчення проблематики регуляторних механізмів

моторної функції товстої кишки, до сих пір лишаються значні лакуни у розумінні того, як само численні складові забезпечують злагоджене налаштування скорочень кишки. У цій статті ми спробуємо побіжно оглянути провідні механізми нейро-гуморальної регуляції моторної функції товстої кишки.

**Мета дослідження:** систематизувати відомості наукової літератури щодо нерво-гуморальних регуляторних механізмів моторної функції товстої кишки.

**Матеріали та методи дослідження.** Бібліометричний аналіз літературних досліджень проводили за даними бази Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). У пошуковому запиті використали ключові слова "neuro-humoral regulation", "contractile activity", "smooth muscle tissue", "colon". Аналізували публікації за період 1970-2024 р. За результатами аналізу створювали бібліометричну карту за допомогою відкритого програмного забезпечення VOSViewer 1.6.20.

Порівняльний аналіз сучасної літератури здійснювали шляхом опрацювання наукових джерел, які представлені в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library та інших за останні 10 років. Ми використали пошукові терміни «товста кишка», «нервова регуляція», «гуморальна регуляція», «ентеральна нервова система», «м'язова оболонка товстої кишки». За ключовими словами знайдено 327 статей, з яких для літературознавчого аналізу відібрано 71 джерело. Відбір першоджерел здійснювали наступним чином: спочатку аналізували тема статті; якщо тема відповідає на нашу тему дослідження, аналізували резюме. Якщо зміст відповідав на нашу тему дослідження, то аналізу піддавали текст статті. Було зібрано та критично проаналізовано дослідження, які відповідали меті нашої роботи.

**Результати і обговорення.** На рис. 1 наведена бібліометрична карта, побудована з використанням відкритого програмного забезпечення VOSViewer 1.6.20. Як можна побачити з рис. 1, переважна кількість наявних публікацій присвячені ентеральній нервовій системі (ENS), її нейромедіаторам та впливі на механічну активність дистального відділу товстої та прямої кишки. Нижче наведений перелік визначень, які найчастіше вживаються у проаналізованих публікаціях та їх тлумачення у контексті нашого дослідження:

- атропін – антагоніст мускаринових рецепторів, який блокує парасимпатичні сигнали в шлунково-кишковому тракті, знижуючи активність і секрецію гладкої мускулатури

- базальний тон – власний рівень скорочення гладких м'язів за відсутності зовнішніх подразників.

- ентеральна нервова система (ENS) – частина автономної нервової системи в структурі шлунково-кишкового тракту, яка регулює моторику, секрецію та кровотік за допомогою рефлексів, опосередкованих ентеральними нейронами.

- ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) – гальмівний нейромедіатор, модулює активність ентеральних нейронів і розслаблення гладкої мускулатури.

- гуанетидин – симпатолітичний засіб, використовується для дослідження ролі адренергічної іннервації в моториці ШКТ.

- гексаметоній – антагоніст гангліозних нікотинних рецепторів, блокує синаптичну передачу в вегетативних гангліях ENS.

- нітратний нейрон – нейрони ENS, які виділяють оксид азоту як нейромедіатор.

- синтаза оксиду азоту (NOS) – фермент, відповідальний за синтез NO.

- вазоактивний інтестинальний пептид (VIP) – нейропептидний медіатор із гальмівним ефектом, викликає розслаблення гладеньких м'язів, регулює секрецію та збільшує кровотік.

Як бачимо, означені терміни і поняття є найбільш вживаними і мають вирішальне значення для розуміння регуляції моторики шлунково-кишкового тракту, ролі нейромедіаторів у ентеральній нервовій системі тощо. Втім, поступ сучасної фізіологічної науки не обмежується розкриттям глибинних механізмів участі вищезгаданих речовин і механізмів у регуляції моторної функції товстої кишки. В цьому огляді ми зробили спробу охарактеризувати також інші регуляторні впливи, які визначають модуляцію скоротливої активності м'язової оболонки стінки товстої кишки.

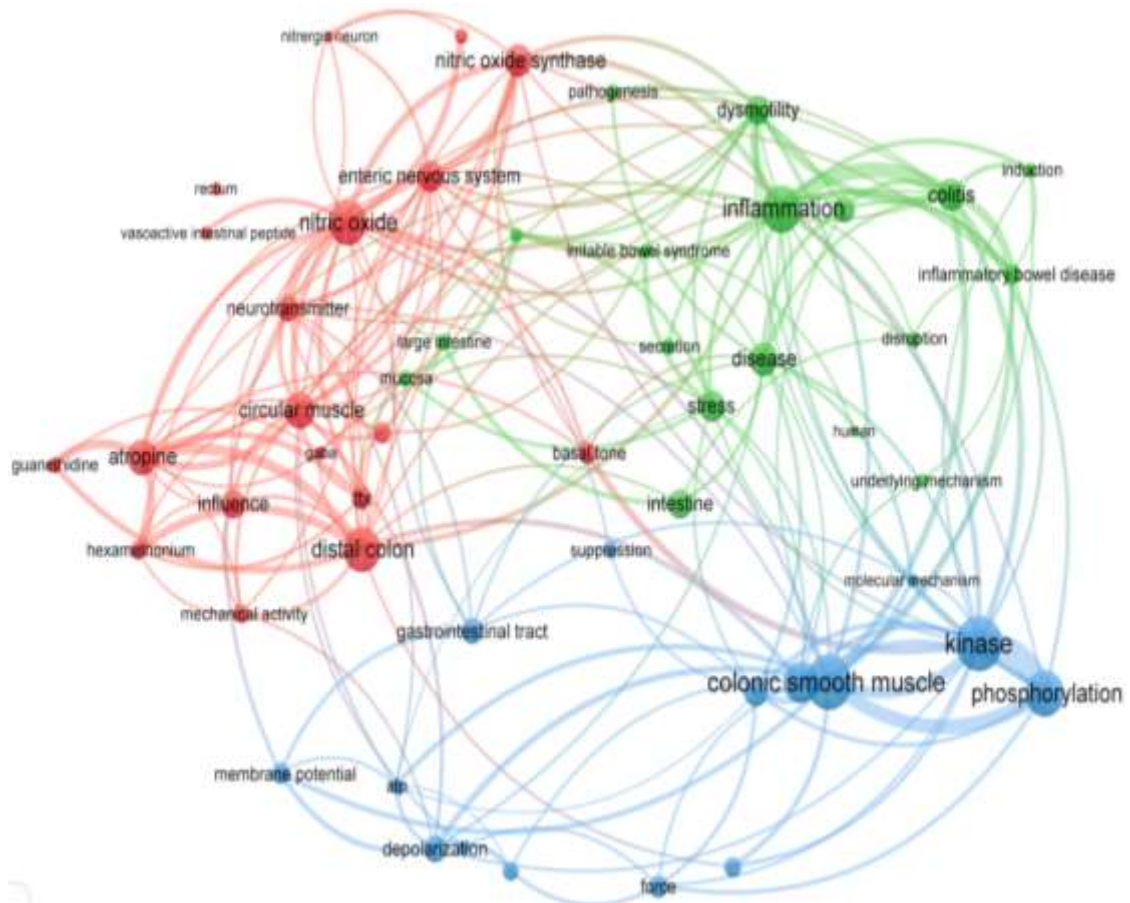


Рис. 1. Бібліометрична карта досліджень нейро-гуморальної регуляції скоротливої активності гладком'язової тканини товстої кишки за даними бази PubMed.

Таким чином основна частина наявних досліджень зосереджені на виявленні специфічних нейронних шляхів, ефектів нейромедiatorів у нейро-гуморальної регуляції скоротливої активності гладком'язової тканини товстої кишки.

Структурні морфологічні елементи складної регуляторної мережі рухової активності товстої кишки утворюють своєрідний функціональний синцитій, в якому можна відокремити впливи ентєральної нервової системи (ЕНС), ентєрохромафінні і інші ендокринні утворення, інтерстїційні пейсмеркерні клітини Кахала тощо [9 - 12].

Центральні нервові регуляторні механізми з боку ЦНС на процеси скорочень мязової оболонки товстої кишки не відіграють такої провідної ролі, як у більш проксимальних відділах травного каналу і обмежуються лише незначними модулюючими впливами на місцеві метасимпатичні рухові рефлексі, опосередковано через провідні волокна і нервові центри автономної нервової системи [12 - 14].

Стимуляція парасимпатичних холінергічних нервових закінчень (блукаючого і тазового нервів) призводить до зростання частоти і амплітуди скорочень м'язів стінки товстої кишки. Парасимпатична регуляція рухової активності кишки, а також модуляція функціональної активності компонентів імунної системи і інтенсивність регіонарного кровотока кишки, здійснюється з первинних і інтегративних центрів сакрального, бульбарного і проміжного відділів ЦНС [15, 16]. Тазовий нерв приймає участь у координації моторної функції кишки завдяки наявності в його гангліонарних центрах нейронів різної медіаторної природи, які секретують ацетилхолін, катехоламіни, серотонін, пурини тощо [17, 18]. Нейрони, що секретують ацетилхолін і тахікініни, проектують свої впливи у краніальному напрямку і вказують стимулюючу дію на волокна циркулярних і поздовжніх

м'язів, інші холінергічні нейрони функціонують як інтернейрони висхідних шляхів [19, 20]. Ацетилхолін як нейромедіатори нервово-органних синапсів парасимпатичного відділу автономної нервової системи, бере участь у регуляції моторної функції через експресію М-холінорецепторів. Нейрональне регулювання гігантських мігруючих скорочень товстої кишки здійснюється завдяки сумації збуджувальних холінергічних ефектів і гальмівній дії ніттергічних нейронів. Саме холінергічні рухові нейрони є загальним конвергентним входом позаорганних і інтрамуральних рефлекторних впливів; саме від них розповсюджується координоване поширення збудження безпосередньо на циркулярний і поздовжній шари м'язової оболонки [21, 22]. Активна симпатична імпульсація з боку черевних нервів, характеризується прямо протилежним характером змін – пригнічує моторну функцію м'язової оболонки кишки [23, 24]. Симпатичні постгангіональні нервові волокна з нижнього брижового сплетення здійснюють екстраорганну іннервацію м'язової оболонки кишки опосередковано через вплив норадреналіну на мембранні адренорецептори  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - та  $\beta_2$ -типів [24, 25]. Внутрішньоклітинний механізм реалізації ефектів норадреналіну при цьому характеризується підвищенням вивільнення кальцію з цистерн саркоплазматичного ретикулуму через фосфо-інозитольний шлях. Варто зауважити, що ефекторні симпатичні нервові терміналі, окрім норадреналіну, здатні секретувати також низку інших медіаторів (АТФ, нейропептиди тощо) [26, 27].

Таким чином, за умов високої автономії від ЦНС, провідної ролі у регуляції рухової активності кишок набувають місцеві нервові коригуючі впливи, які забезпечуються функціональною активністю морфологічних складових ентеральної нервової системи [28, 29]. Разом з кардіальною, бронхіальною та іншими, ЕНС є частиною метасимпатичного відділу автономної нервової системи. ЕНС складається з нейронів холінергічної, адренергічної та іншої медіаторної природи і забезпечує регуляцію не лише моторної, а й секреторної функції товстої кишки [30, 31]. Нейрони ЕНС відрізняються широкою варіабельністю фенотипів і різноманітністю експресії нейротрансмітерів, що наближає її за ступенем складності і морфологічної будови до центральної нервової системи [30 - 33].

Безпосередня нервова регуляція діяльності м'язів стінки кишки здійснюється завдяки міжм'язовому (ауербаховому) сплетенню, яке утворено щільною мережею нервових вузлів між шарами циркулярних і поздовжніх м'язів [34, 35]. Безперервність мережі означеного сплетення забезпечується короткими нервовими тяжами між метасимпатичними гангліями, що проходять як у поздовжньому, так і циркулярному напрямку. З точки зору морфології, в структурі ауербахового сплетення можна відокремити два види типи нейронів [36 - 38]:

- ті, що отримують вхідну аферентацію від блукаючого нерва і кризових парасимпатичних волокон, інтегрують цю інформацію з імпульсацією від місцевих гангліїв, після чого передають на волокна гладком'язової тканини;
- ті, що формують чутливу ланку місцевих метасимпатичних рефлекторних дуг.

Нейрони міжм'язового сплетення здійснюють іннервацію обох шарів м'язової оболонки, координуючі процеси перистальтики, ритмічної сегментації, маятникоподібних рухів тощо.

Активація метасимпатичних рухових рефлексів розпочинається з подразнення хемо- і механорецепторів слизової оболонки кишки, надалі інформація про характеристики хіміусу і функціональний стан кишки через аферентні прегангіональні волокна спричинює активацію гангліїв ЕНС і подальшу модуляцію скоротливої активності певних м'язових волокон [10, 39]. За умов аферентації до ЦНС, усе вищезазначене сприяє більш точній координації рухової активності кишки з метою впорядкованої евакуації фекального вмісту за рахунок місцевих або центральних нервових регуляторних механізмів.

Місцеві рухові рефлексії під час подразнення механорецепторів товстої кишки забезпечують посилення її моторики, натомість, подразнення аналогічного типу рецепторів у прямій кишці, навпаки, буде спричинювати гальмування її рухової активності з метою запобігання переповненню каловими масами [40, 41].

Маємо зазначити, що різноманітність морфологічних фенотипів нейронів ЕНС доповнюється широкою варіабельністю їхніх нейромедіаторів і нейротрансмітерів, які беруть участь в регуляції рухової функції товстої кишки. Одним з таких провідних нейротрансмітерів є нейрогормон серотонін (5-гідрокситриптамін), який у травному тракті на 90% синтезується та секретується т.зв. клітинами Кульчицького (ентерохромафінними, або ЕС-клітинами) [42]. Серотонінергічні нейрони широко представлені в складі міжм'язового сплетення ЕНС [42, 43], синтез і подальша секреція серотоніну є властивими також для нейронів превертебральних гангліїв [44]. Головними стимуляторами секреції означеного нейрогормона є механотрансдукція внаслідок деформації і розтягнення стінок кишки, а також аферентація від хеморецепторів слизової оболонки призводять до активного вивільнення серотоніну [10, 45].

Впливи 5-гідрокситриптаміну опосередковуються експресією рецепторів 5-НТ, яких у травному тракті налічується сім типів. На поверхні ентеральних нейронів локалізовані рецептори 5НТ<sub>1А</sub>, 5-НТ<sub>3</sub> та 5-НТ<sub>4</sub> типів [10, 45, 46]. Серотонін активує скорочення проксимального відділу товстої кишки через експресію 5-НТ<sub>1</sub>-рецептори, а в середніх і дистальних відділах кишки він впливає як на 5-НТ<sub>1</sub>-тип рецепторів, так і на 5-НТ<sub>2</sub> [45 – 47]. Серотонін підвищує збудливість мієнтеральних нейронів, а його експресія 5-НТ<sub>3,4</sub>-рецепторів ініціює низхідний та висхідний перистальтичний рефлекс, який реалізує пропульсивну активність товстої кишки [48, 49]. У стимуляції агоністами 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторів можуть брати участь тахікінінергічні шляхи [49 - 51], з утворенням посиленого синергічного впливу на скоротливу активність товстої кишки. Експресія серотоніном рецепторів підтипів 5-НТ<sub>2В</sub>, 5-НТ<sub>4</sub> та 5-НТ<sub>1</sub> стимулює скоротливу активність гладеньких м'язів товстої кишки аналогічно ацетилхоліну і пептиду, асоційованого з кальцитоніном [51 - 53]. Рецептори підтипу 5-НТ<sub>2В</sub> найбільш виражені у поздовжньому м'язовому шарі та міжм'язовому сплетенні, в той як в циркулярних м'язових волокнах їхня кількість є мінімальною.

Варто зауважити, що внаслідок експресії рецепторів 5-НТ<sub>4</sub> може відбуватися як стимуляція, так і пригнічення рухової активності товстої кишки. При цьому посилення скорочень кишки може бути опосередковано активацією збудливих холінергічних шляхів [54], а гальмування м'язової активності кишки реалізується за участю гальмівних нітнергічних шляхів [55].

Секреція серотоніну є проміжним етапом у реалізації впливу інших численних гуморальних стимулюючих чинників на рухову активність стінки товстої кишки. У модуляції моторної функції мязової оболонки стінки товстої кишки, крім вже наведених, приймає участь ціла низка інших ендогенних біологічно активних речовин (тахікініни, оксид азоту, пурини, нейротрофічні фактори, статеві гормони, коротколанцюгові жирні кислоти, простагландини тощо).

У регуляції скорочень мязової оболонки товстої кишки приймають участь нейромодуляторів пурини (похідні азотистих гетероциклічних сполук, наприклад, АТФ), ефекти яких визначаються експресією мембранних Р<sub>2</sub>-рецепторів [56, 57]. Пурини беруть участь у нехолінергічній неадренергічній стимуляції моторної функції мязів товстої кишки у відповідь на стимуляцію еферентних закінчень тазового нерва. У поздовжньому шарі м'язів АТФ у якості нейромодулятора сприяє збуджувальній нейротрансмісії, реалізуючи свої ефекти двома шляхами:

- діючи безпосередньо на гладенькі м'язи кишки;
- опосередковано впливає на моторику через активацію холінергічних нейронів.

Активність пуринергічної системи може зростати за умов патології кишки при розвитку пухлин, ішемії тощо [58, 59].

Важлива роль у регуляції моторної функції товстої кишки нарівні з іншими медіаторними чинниками, належить оксиду азоту, який є функціональною складовою нітнергічної системи регуляції. 75% нейронів ЕНС містять всередині себе фермент синтазу оксиду азоту; 50% нейронів ЕНС містять одночасно NOS і нейропептиди Y, а третина ентеральних нейронів містить вазоактивний інтестинальний пептид [60, 61]. Усе наведене

свідчить про важливість NO-ергічної системи в сукупності регуляторних ефектів моторики кишки та обумовлює потенціал її взаємодії з іншими структурно-функціональними частинами комплексу механізмів регуляції скорочень кишки.

Варто зазначити, що механізм дії оксиду азоту суттєво відрізняється від такого у справжніх і тканинних гормонів, оскільки вплив NO не потребує участі рецепторного апарату і полягає у безпосередньому регулюванні активності внутрішньоклітинних ензимів після його дифузії через плазматичну мембрану. Активація гуанілатциклази оксидом азоту призводить до збільшення синтезу циклічних нуклеотидів всередині м'язових клітин і подальшій активації G-протеїнкінази [61, 62]. Ефекторна реакція гладеньких міоцитів на дію NO полягає в активації калієвих каналів з одночасним пригніченням кальцієвих каналів, зменшенні чутливості клітин до іонів кальцію, що зумовлює розвиток подальшої міорелаксації [62, 63]. При цьому відбувається зниження тонуусу товстої кишки і збільшення її чутливості до порогів сприйняття.

Цікавою морфо-функціональною особливістю еферентних волокон, що забезпечують іннервацію м'язової оболонки товстої кишки, є той факт, що їхньому в складі містяться не тільки холін- і адренергічні закінчення, а й пептидергічні волокна. В якості нейромедіаторів означені терміналі секретують низку регуляторних пептидів, відмінних за механізмом дії від гастроінтестинальних гормонів і паргормонів аналогічної хімічної природи. Регуляторні пептиди впливають на основні функції травного каналу як на локальному рівні, так і володіють системною трофічною дією, при цьому характеризуються широким спектром фізіологічної активності [33, 64]. Кожен із регуляторних нейропептидів спричиняє одразу кілька ефектів; деякі з них виступають як регулятори і модулятори синтезу інших пептидів, які спричиняють зміни функцій кишки у вигляді регуляторного каскаду. Ефекти регуляторних пептидів визначаються їх концентрацією, локалізацією ентєральних нейронів та пептидних нейротрансмітерів, підтипом рецептору тощо. Нейрони, які секретують NO та нейропептид Y, виступають в якості гальмівних моторних центрів, що іннервують циркулярні м'язи [61, 62, 65]. Симпатичні прегангліонарні терміналі разом з ацетилхоліном виділяють нейропептиди енкефалін та нейротензин. Парасимпатичні прегангліонарні закінчення секретують енкефаліни та ацетилхолін, а постгангліонарні волокна – енкефаліни, VIP і ацетилхолін. Третина мієнтєральних нейронів разом з ацетилхоліном секретують тахікініни [23, 31, 32]. В частині нейронів аурєбахового сплетення у якості нейро-нейрональних модуляторів приймають участь соматостатин і опіюїдні нейропептиди [66].

Тахікініни (субстанція P, нейрокініни A та B) спричиняють збудження скоротливої діяльності шлунково-кишкового тракту. Субстанція P разом із ацетилхоліном є одними з головних нейротрансмітерів, які секретуються збуджуючими нейронами протягом процесу м'язового скорочення [33]. Тахікінінергічні шляхи також беруть участь у стимуляції агоністами 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів скорочень м'язів дистальних відділів травного тракту [52, 53]. Тобто, спостєрігаєтьсє потужний синєргічний ефект пептидергічної і серотонінергічної систем в регуляції моторики кишки. Вплив субстанції P опосередковуєтьсє експресією НК<sub>1</sub>- та НК<sub>2</sub>-рецепторів. Тахікініни можуть гальмувати моторну діяльність шляхом стимуляції гальмівних нейрональних шляхів або через блокаду стимуляторних.

В структурі товстої кишки наявна популяція ентєрохромафінних клітин, які одночасно з серотоніном, секретують субстанцію P, а іноді – енкефаліни. При цьому серотонін спричиняє генерацію збуджувальних постсинаптичних потенціалів в мережі тахікінінергічних нейронів, і забезпечує синхронне скорочення/розслаблення стінки кишки. Серотонінергічні нейрони, таким чином, слугують своєрідними тригєрами координованої м'язової активності. Енкефаліни завдяки зниженню збудливості нейронів мієнтєрального сплетення, виступають в якості функціонального антагоніста серотоніну, а саме - блокують його вплив на нейрони, що містять субстанцію P [67, 68].

Завершуючи огляд ролі нейропептидів у регуляції моторики товстої кишки, маємо зупинити свою увагу на ще одному пептидергічному модуляторі скоротливої активності



гладеньких міоцитів – пептиді YY. Він є продуктом секреторної діяльності L-клітин слизової оболонки товстої кишки у відповідь на наявність в складі хімусу жирів, вуглеводів і жовчних кислот. Основними ефектами пептиду YY є сповільнення шлункової, жовчної і панкреатичної секреції з одночасним зниженням моторики кишки. Це сприяє зростанню тривалості знаходження хімусу в просвіті кишки, і, відповідно – більш сповільненому всмоктуванню кінцевих продуктів гідролізу, води і електролітів.

На окрему увагу заслуговують механізми регуляції моторної функції товстої кишки, які опосередковуються участю кишкового мікробіому. Представники мікробіальних спільнот товстої кишки відіграють важливу роль у модуляції перистальтики, тонуsu гладкомязової тканини, секреції слизу та взаємодії з імунною і нервовою системами [69]. Означений вплив здійснюється через складні фізіологічні механізми, що включають метаболічну активність мікробіоти, взаємодію з ентеральною нервовою системою (ЕНС) та регуляцію епітеліального бар'єра. Серед основних механізмів впливу на скоротливу здатність стінки товстої кишки за участі мікробіому, можна виділити наступні [69 – 71].

1. Пряма дія на гладенькі міоцити. Ферментація харчових волокон в просвіті кишки призводить до продукції мікроорганізмами коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) – бутирату, пропіонату та ацетату. Вони завдяки активації рецепторів GPR41 і GPR43 ентероендокринних клітин і стимулюють виділення нейромедіаторів (наприклад, серотоніну) і модуляцію перистальтики.

2. Взаємодія з ентеральною нервовою системою (ЕНС). Мікробіом безпосередньо впливає на ЕНС через вироблення нейромедіаторів, таких як  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК) і серотонін. ГАМК зменшує надмірну перистальтику, серотонін, синтезований ентерохромафінними клітинами під впливом мікробних метаболітів, стимулює пропульсивні рухи товстої кишки. Окрім цього, ліпополісахариди клітинної стінки грамнегативних бактерій активують рецептори Toll-подібної системи у міоцитах і на ентеральних нейронах. Це може впливати на локальні нейронні кола, змінюючи тонус та ритмічність скорочень кишкової стінки. Бактеріальні метаболіти (зокрема індол та феноли) впливають на експресію генів клітинах ЕНС, стимулюючи синтез нейропептидів (вазоактивний інтестинальний пептид, субстанція P тощо), і таким чином безпосередньо модулюють моторну активність товстої кишки.

3. Регуляція епітеліального бар'єра і секреції слизу. Представники кишкової мікробіоти стимулюють секрецію муцину шляхом активації генів MUC2 в келихоподібних клітинах, це покращує ковзання кишкового вмісту та зменшує тертя, що сприяє оптимальній перистальтиці.

4. Імунна взаємодія та протизапальний ефект. Зміцнення міжклітинних з'єднань під дією КЖК зменшує ризик проникності епітеліального бар'єра, запобігаючи активації запалення, яке могли б порушити моторику кишки. Мікробні антигени стимулюють регуляторні T-клітини, які продукують протизапальні цитокіни (IL-10 тощо). Це запобігає хронічному запаленню, яке може викликати спазми або навпаки, гіпомоторну дисфункцію товстої кишки. Протизапальні механізми забезпечують регуляцію тонуsu гладеньких м'язів через вплив цитокінів на вироблення оксиду азоту, який розслабляє гладку мускулатуру.

5. Система "мозок-кишка-мікробіом". Кишковий мікробіом є ключовою ланкою в осі "мозок-кишка", що здійснює двонаправлений вплив. Стреси можуть змінювати склад мікробіоти, зменшуючи кількість корисних бактерій, що виробляють КЖК. Це, у свою чергу, порушує нормальний ритм перистальтики. В той самий час, бактерії роду *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* здатні зменшувати кількість кортикотропного гормону в гіпоталамо-гіпофізарній осі, нормалізуючи функцію кишкових моторних механізмів.

6. Вироблення газів та механічна стимуляція. Процеси газоутворення під час ферментації харчових волокон сприяють механічному розтягненню стінки кишки, активуючи механорецептори слизової оболонки. Завдяки цьому посилюється реалізація місцевих метасимпатичних рухових рефлексів, спрямованих на активацію скорочувальної активності стінки товстої кишки.

Таким чином, мікробіом товстої кишки є невід'ємним регулятором її моторної функції, а дисбаланс якісного і кількісного складу мікробіоти може призводити до порушень скоротливої активності. Подальші фундаментальні дослідження в цій царині відкривають перспективи для розробки нових терапевтичних підходів у лікуванні функціональних розладів кишечника.

Підбиваючи підсумок усьому наведеному, вважаємо за потрібне зазначити, що регуляція моторної функції товстої кишки є складним багаторівневим процесом, який включає кілька ступенів нервових і гуморальних впливів, починаючи від локальних рефлексів кишки і закінчуючи ЦНС. У самому простому варіанті, ланцюжок регуляторних процесів виглядає приблизно наступним чином. Розтягування хітусом стінки кишки призводить до секреції серотоніну, який активує місцеві метасимпатичні рефлекси, опосередковані ентеральними нейронами. Останні секретують збуджувальні нейромедіатори, що посилюють моторику частини кишки, яка є більш проксимальною за ділянку розтягування. Одночасно з цим, гальмівні медіатори викликають розслаблення м'язів нижче від місця механотрансдукції. Завдяки означеним процесам, вміст кишки просувається по її просвіту у напрямку до прямої кишки. У кінцевому рахунку, нервові впливи екстраорганичних нервів і місцевих метасимпатичних центрів, сумуються з численними складними гуморальними ефектами. При цьому стимуляція моторики кишки потребує участі холінергічної системи, а також пуринів та деяких інших регуляторних пептидів. Серотонінергічні, тахікінінергічні і симпатичні ефекти у цьому складному нейрогуморальному регуляторному процесі відіграють модулюючу роль. Кінцевим акцептором є вивільнення ацетилхоліну холінергічними збудливими мотонейронами і вивільненням оксиду азоту та ВІП неадренергічними нехолінергічними інгібуючими мотонейронами.

**Висновки.** Рухова діяльність м'язової оболонки стінки товстої кишки визначається складним комплексом взаємопов'язаних центральних і місцевих метасимпатичних нервових впливів, а також кишкових нейромедіаторів, нейромодуляторів та гормонів адренергічної, пуринергічної, нитрергічної, пептидергічної, холінергічної, серотонінергічної та інших систем. Злагоджена синергічна дія усіх зазначених механізмів забезпечує оптимальне налаштування скоротливої активності стінки товстої кишки.

#### Список використаної літератури

1. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1232-1249.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.034.
2. Arthur T, Burgess A. Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *Clin Colon Rectal Surg*. 2022 Aug 12;35(3):221-226. doi: 10.1055/s-0041-1740044.
3. Heitmann PT, Vollebregt PF, Knowles CH, Lunniss PJ, Dinning PG, Scott SM. Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;18(11):751-769. doi: 10.1038/s41575-021-00487-5.
4. 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.
5. 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.
6. Lambrinos G, Cristofaro V, Pelton K, Bigger-Allen A, Doyle C, Vasquez E et al. Neuropilin 2 Is a Novel Regulator of Distal Colon Contractility. *Am J Pathol*. 2022 Nov;192(11):1592-1603.
7. Nakamori H, Hashitani H. Neural targets of the enteric dopaminergic system in regulating motility of rat proximal colon. *Pflugers Arch*. 2023 Nov;475(11):1315-1327. doi: 10.1007/s00424-023-02849-1.
8. Martin AM, Jones LA, Wei L, Spencer NJ, Sanders KM, Ro S, Keating DJ. Distinguishing the contributions of neuronal and mucosal serotonin in the regulation of colonic motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Aug;34(8):e14361. doi: 10.1111/nmo.14361.
9. Sharkey KA, Mawe GM. The enteric nervous system. *Physiol Rev*. 2023 Apr 1;103(2):1487-1564.
10. 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.
11. Huizinga JD, Hussain A, Chen JH. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Nov 1;321(5):G552-G575. doi: 10.1152/ajpgi.00264.2021.
12. Veress B, Ohlsson B. Spatial relationship between telocytes, interstitial cells of Cajal and the enteric nervous system in the human ileum and colon. *J Cell Mol Med*. 2020 Mar;24(6):3399-3406.



13. Mawe GM, Sanders KM, Camilleri M. Overview of the Enteric Nervous System. *Semin Neurol.* 2023 Aug;43(4):495-505. doi: 10.1055/s-0043-1771466.
14. 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.
15. Holmes GM, Blanke EN. Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2019 Oct;320:113009. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113009.
16. Meerschaert KA, Davis BM, Smith-Edwards KM. New Insights on Extrinsic Innervation of the Enteric Nervous System and Non-neuronal Cell Types That Influence Colon Function. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1383:133-139. doi: 10.1007/978-3-031-05843-1\_13.
17. 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.
18. Nakamori H, Naitou K, Horii Y, Shimaoka H, Horii K, Sakai H et al. Roles of the noradrenergic nucleus locus coeruleus and dopaminergic nucleus A11 region as supraspinal defecation centers in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019 Oct 1;317(4):G545-G555. doi: 10.1152/ajpgi.00062.2019.
19. Brehmer A. Classification of human enteric neurons. *Histochem Cell Biol.* 2021 Aug;156(2):95-108.
20. Chen BN, Humenick AG, Hibberd TJ, Yew WP, Wattchow DA, Dinning PG et al. Characterization of viscerofugal neurons in human colon by retrograde tracing and multi-layer immunohistochemistry. *Front Neurosci.* 2024 Jan 16;17:1313057. doi: 10.3389/fnins.2023.1313057.
21. 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.
22. 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 acetyl-choline and histamine levels in the rat prefrontal cortex and the power of stimulated hippocampal  $\nu$  oscillations. *J Pharmacol Exp.* 2012;341(3):681-91.
23. Parker DR, Wiklendt L, Humenick A, Chen BN, Sia TC, Wattchow DA et al. Sympathetic Pathways Target Cholinergic Neurons in the Human Colonic Myenteric Plexus. *Front Neurosci.* 2022 Mar 17;16:863662.
24. 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.
25. 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.
26. Smith-Edwards KM, Edwards BS, Wright CM, Schneider S, Meerschaert KA, Ejoh 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.
27. 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.
28. 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
29. 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.
30. Smith-Edwards KM, Edwards BS, Wright CM, Schneider S, Meerschaert KA, Ejoh 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:39-71.
35. Hibberd TJ, Ramsay S, Spencer-Merris P, Dinning PG, Zagorodnyuk VP, Spencer NJ. Circadian rhythms in colonic function. *Front Physiol.* 2023 Aug 30;14:1239278. doi: 10.3389/fphys.2023.1239278.
36. Magalhães HIR, Castelucci P. Enteric nervous system and inflammatory bowel diseases: Correlated impacts and therapeutic approaches through the P2X7 receptor. *World J Gastroenterol.* 2021 Dec 14;27(46):7909-7924. doi: 10.3748/wjg.v27.i46.7909.

37. Veress B, Peruzzi N, Eckermann M, Frohn J, Salditt T, Bech M, Ohlsson B. Structure of the myenteric plexus in normal and diseased human ileum analyzed by X-ray virtual histology slices. *World J Gastroenterol*. 2022 Aug 7;28(29):3994-4006. doi: 10.3748/wjg.v28.i29.3994.
38. Kirov TV, Atanasova DY, Lazarov NE. Neurochemical profile of the myenteric plexus in the rat colorectal region. *Anat Rec (Hoboken)*. 2023 Sep;306(9):2292-2301. doi: 10.1002/ar.25019.
39. Shahrestani J, Das JM. Neuroanatomy, Auerbach Plexus. 2023 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31855386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551559>.
40. Wood JD. Enteric Nervous System: Neuropathic Gastrointestinal Motility. *Dig Dis Sci*. 2016 Jul;61(7):1803-16. doi: 10.1007/s10620-016-4183-5.
41. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:1-16. doi: 10.1007/164\_2016\_118.
42. Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ. The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020 Aug;125:105776. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105776.
43. Vaccaro R, Casini A, Severi C, Lamazza A, Pronio A, Palma R. Serotonin and Melatonin in Human Lower Gastrointestinal Tract. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 5;13(2):204. doi: 10.3390/diagnostics13020204.
44. 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.
45. Knutson KR, Whiteman ST, Alcaino C, Mercado-Perez A, Finholm I, Serlin HK et al. Intestinal enteroendocrine cells rely on ryanodine and IP(3) calcium store receptors for mechanotransduction. *J Physiol*. 2023 Jan;601(2):287-305. doi: 10.1113/JP283383.
46. Spencer NJ, Keating DJ. Role of 5-HT in the enteric nervous system and enteroendocrine cells. *Br J Pharmacol*. 2022 Jul 21. doi: 10.1111/bph.15930.
47. Yaakob NS, Chinkwo KA, Chetty N, Coupur IM, Irving HR. Distribution of 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, and 5-HT<sub>7</sub> Receptors Along the Human Colon. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jul 30;21(3):361-9.
48. Narla 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.
49. 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.
50. 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.
51. Gwynne RM, Bornstein JC. Luminal 5-HT<sub>4</sub> receptors-A successful target for prokinetic actions. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Oct;31(10):e13708. doi: 10.1111/nmo.13708.
52. Galligan JJ. Colonic 5-HT<sub>4</sub> receptors are targets for novel prokinetic drugs. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Apr;33(4):e14125. doi: 10.1111/nmo.14125.
54. 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.
55. Celtek S, Thangiah R, Jarvie EM. Synergy between 5-HT<sub>4</sub> receptor activation and acetylcholinesterase inhibition in human colon and forestomach. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(5):539-545.
56. Van Crombruggen K, Van Nassauw L, Timmermans JP, Lefebvre RA. Inhibitory purinergic P<sub>2</sub> receptor characterisation in rat distal colon. *Neuropharmacology*. 2007 Aug;53(2):257-71. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.05.010.
57. de Campos NE, Marques-da-Silva C, Corrêa G, Castelo-Branco MT, de Souza HS, Coutinho-Silva R. Characterizing the presence and sensitivity of the P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> receptor in different compartments of the gut. *J Innate Immun*. 2012;4(5-6):529-41. doi: 10.1159/000336628.
58. Morrone FB, Vargas P, Rockenbach L, Scheffel TB. P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Purinergic Receptor and Brain Tumors: Implications on Glioma Microenvironment. *Molecules*. 2021 Oct 12;26(20):6146. doi: 10.3390/molecules26206146.
59. Cortier M, Boina-Ali R, Racœur C, Paul C, Solary E, Jeannin JF, Bettaieb A. H89 enhances the sensitivity of cancer cells to glyceryl trinitrate through a purinergic receptor-dependent pathway. *Oncotarget*. 2015 Mar 30;6(9):6877-86. doi: 10.18632/oncotarget.3124.
60. Hibberd TJ, Travis L, Wiklendt L, Costa M, Brookes SJH, Hu H et al. Synaptic activation of putative sensory neurons by hexamethonium-sensitive nerve pathways in mouse colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Jan 1;314(1):G53-G64. doi: 10.1152/ajpgi.00234.2017. Epub 2017 Sep 21.
61. Oláh G, Módis K, Törö G, Hellmich MR, Szczesny B, Szabo C. Role of endogenous and exogenous nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide in HCT116 colon cancer cell proliferation. *Biochem Pharmacol*. 2018 Mar;149:186-204. doi: 10.1016/j.bcp.2017.10.011.
62. Beck K, Voussen B, Reigl A, Vincent AD, Parsons SP, Huizinga JD, Friebe A. Cell-specific effects of nitric oxide on the efficiency and frequency of long distance contractions in murine colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jun;31(6):e13589. doi: 10.1111/nmo.13589.
63. Durnin L, Lees A, Manzoor S, Sasse KC, Sanders KM, Mutafova-Yambolieva VN. Loss of nitric oxide-mediated inhibition of purine neurotransmitter release in the colon in the absence of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Nov 1;313(5):G419-G433. doi: 10.1152/ajpgi.00045.2017.

64. Brinkman DJ, Ten Hove AS, Vervoordeldonk MJ, Luyer MD, de Jonge WJ. Neuroimmune Interactions in the Gut and Their Significance for Intestinal Immunity. *Cells*. 2019 Jul 2;8(7):670.
65. Rasmusson AM. The gut peptide neuropeptide Y and post-traumatic stress disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Feb;24(1):3-8. doi: 10.1097/MED.0000000000000301.
66. 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.
67. Patel M, Valaiyaduppu Subas S, Ghani MR, Busa V, Dardeir A, Marudhai S, Cancarevic I. Role of Substance P in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Its Correlation With the Degree of Inflammation. *Cureus*. 2020 Oct 18;12(10):e11027. doi: 10.7759/cureus.11027.
68. Mazzoni M, Cabanillas L, Costanzini A, Caremoli F, Million M, Larauche M et al. Distribution, quantification, and characterization of substance P enteric neurons in the submucosal and myenteric plexuses of the porcine colon. *Cell Tissue Res*. 2024 Jan;395(1):39-51. doi: 10.1007/s00441-023-03842-x.
69. 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.
70. Chen Y, Pan R, Mei L, Tian P, Wang L, Zhao J, Chen W, Wang G. Colon-Targeted Delivery of Indole Acetic Acid Helps Regulate Gut Motility by Activating the AHR Signaling Pathway. *Nutrients*. 2023 Oct 8;15(19):4282. doi: 10.3390/nu15194282.
71. Vicentini FA, Keenan CM, Wallace LE, Woods C, Cavin JB, Flockton AR et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. *Microbiome*. 2021 Oct 26;9(1):210. doi: 10.1186/s40168-021-01165-z.

### References

- Bharucha A. E., Lacy B. E. (2020) Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. Vol. 158, № 5. P. 1232 - 1249. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.034.
- Arthur T., Burgess A. (2022) Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *Clin Colon Rectal Surg*. Vol. 35, № 3. P. 221 - 226. doi: 10.1055/s-0041-1740044.
- Heitmann P. T., Vollebregt P. F., Knowles C. H., Lunniss P. J., Dinning P. G., Scott S. M. (2021) Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 18, № 11. P. 751 - 769. doi: 10.1038/s41575-021-00487-5.
- Mearin F., Lacy B. E., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. (2016) Bowel Disorders. *Gastroenterology*. Vol. 150, № 6. P. 1393 - 1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Corsetti M., Costa M., Bassotti G., Bharucha A. E., Borrelli O., Dinning P., Di Lorenzo C. et al. (2019) First translational consensus on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 16, № 9. P. 559 - 579.
- Lambrinos G., Cristofaro V., Pelton K., Bigger-Allen A., Doyle C., Vasquez E. et al. (2022) Neupilin 2 Is a Novel Regulator of Distal Colon Contractility. *Am J Pathol*. Vol. 192, № 11. P. 1592 - 1603.
- Nakamori H., Hashitani H. (2023) Neural targets of the enteric dopaminergic system in regulating motility of rat proximal colon. *Pflugers Arch*. Vol. 475, № 11. P. 1315 - 1327.
- Martin A. M., Jones L. A., Wei L., Spencer N. J., Sanders K. M., Ro S., Keating D. J. (2022) Distinguishing the contributions of neuronal and mucosal serotonin in the regulation of colonic motility. *Neurogastroenterol Motil*. Vol. 34, № 8. e14361. doi: 10.1111/nmo.14361.
- Sharkey K. A., Mawe G. M. (2023) The enteric nervous system. *Physiol Rev*. Vol. 103, № 2. P. 1487 - 1564. doi: 10.1152/physrev.00018.2022.
- Spencer N. J., Hu H. (2020) Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 6. P. 338 - 351. doi: 10.1038/s41575-020-0271-2.
- Huizinga J. D., Hussain A., Chen J. H. (2021) Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Vol. 321, № 5. G552-G575.
- Veress B., Ohlsson B. (2020) Spatial relationship between telocytes, interstitial cells of Cajal and the enteric nervous system in the human ileum and colon. *J Cell Mol Med*. Vol. 24, № 6. P. 3399 - 3406.
- Mawe G. M., Sanders K. M., Camilleri M. (2023) Overview of the Enteric Nervous System. *Semin Neurol*. Vol. 43, № 4. P. 495 - 505. doi: 10.1055/s-0043-1771466.
- Huizinga J. D. (2019) 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*. Vol. 55. P. 68 - 80. DOI: 10.1540/jsmr.55.68.
- Holmes G. M., Blanke E. N. (2019) Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. *Exp Neurol*. Vol. 320. 113009. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113009.
- Meerschaert K. A., Davis B. M., Smith-Edwards K. M. (2022) New Insights on Extrinsic Innervation of the Enteric Nervous System and Non-neuronal Cell Types That Influence Colon Function. *Adv Exp Med Biol*. Vol. 1383. P. 133 - 139. doi: 10.1007/978-3-031-05843-1\_13.
- Humenick A., Chen B. N., Lauder C. I., Wattchow D. A., Zagorodnyuk V. P., Dinning P. G., et al. (2019) Characterization of projections of longitudinal muscle motor neurons in human colon. *Neurogastroenterol Motil*. Vol. 31, № 10. e13685. DOI: 10.1111/nmo.13685.

18. Nakamori H., Naitou K., Horii Y., Shimaoka H., Horii K., Sakai H. et al. (2019) Roles of the noradrenergic nucleus locus coeruleus and dopaminergic nucleus A11 region as supraspinal defecation centers in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Vol. 317, № 4. G545-G555. doi: 10.1152/ajpgi.00062.2019.
19. Brehmer A. (2021) Classification of human enteric neurons. *Histochem Cell Biol*. Vol. 156, № 2. P. P. 95 - 108. DOI: 10.1007/s00418-021-02002-y.
20. Chen B. N., Humenick A. G., Hibberd T. J., Yew W. P., Wattchow D. A., Dinning P. G. et al. (2024) Characterization of viscerofugal neurons in human colon by retrograde tracing and multi-layer immunohistochemistry. *Front Neurosci*. Vol. 17. 1313057. doi: 10.3389/fnins.2023.1313057.
21. Zhang Y., Paterson W. G. (2016) Characterization of the peristaltic reflex in murine distal colon. *Can J Physiol Pharmacol*. Vol. 94, № 2. P. 190 - 198. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0086.
22. Johnson D. E., Drummond E., Grimwood S., Sawant-Basak A., Miller E., Tseng E, et al. (2012) The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonists prucalopride and PRX-03140 increase acetyl-choline and histamine levels in the rat prefrontal cortex and the power of stimulated hippocampal  $\nu$  oscillations. *J Pharmacol Exp*. Vol. Vol. 341, № 3. P. 681 - 691.
23. Parker D. R., Wiklendt L., Humenick A., Chen B. N., Sia T. C., Wattchow D. A. et al. (2022) Sympathetic Pathways Target Cholinergic Neurons in the Human Colonic Myenteric Plexus. *Front Neurosci*. Vol. 16. 863662. doi: 10.3389/fnins.2022.863662.
24. Camilleri M., David R., Linden D. R. (2016) Measurement of Gastrointestinal and Colonic Motor Functions in Humans and Animals. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. Vol. 2, № 4. P. 412 - 428.
25. Duan H., Cai X., Luan Y., Yang S., Yang J., Dong H., et al. (2021) Regulation of the Autonomic Nervous System on Intestine. *Front Physiol*. Vol. 12. 700129. DOI: 10.3389/fphys.2021.700129.
26. Smith-Edwards K. M., Edwards B. S., Wright C. M., Schneider S., Meerschaert K. A., Ejoh L. L., et al. (2021) Sympathetic Input to Multiple Cell Types in Mouse and Human Colon Produces Region-Specific Responses. *Gastroenterology*. Vol. 160, № 4. P. 1208 - 1223.
27. Fung C., Berghe P. V. (2020) Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cell Mol Life Sci*. Vol. 77, № 22. P. 4505 - 4522. DOI: 10.1007/s00018-020-03543-6.
28. Spencer N. J., Hibberd T. J., Travis L., Wiklendt L., Costa M., Hu H., et al. (2018) Identification of a Rhythmic Firing Pattern in the Enteric Nervous System That Generates Rhythmic Electrical Activity in Smooth Muscle. *J Neurosci*. Vol. 38, № 24. P. 5507 - 5522.
29. Gould T. W., Swope W. A., Heredia D. J., Corrigan R. D., Smith T. K. (2019) Activity within specific enteric neurochemical subtypes is correlated with distinct patterns of gastrointestinal motility in the murine colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Vol. 317, № 2. G210-G221. DOI: 10.1152/ajpgi.00252.2018.
30. Smith-Edwards K. M., Edwards B. S., Wright C. M., Schneider S., Meerschaert K. A., Ejoh L. L., et al. (2021) Sympathetic Input to Multiple Cell Types in Mouse and Human Colon Produces Region-Specific Responses. *Gastroenterology*. Vol. 160, № 4. P. 1208 - 1223.
31. Fung C., Berghe P. V. (2020) Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cell Mol Life Sci*. Vol. 77, № 22. P. 4505 - 4522. DOI: 10.1007/s00018-020-03543-6.
32. Spencer N. J., Kyloh M. A., Travis L., Dodds K. N. (2020) 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*. Vol. 528, № 10. P. 1742 - 1753. DOI: 10.1002/cne.24854.
33. Humenick A., Chen B. N., Wattchow D. A., Zagorodnyuk V. P., Dinning P. G., Spencer N. J. et al. (2021) Characterization of putative interneurons in the myenteric plexus of human colon. *Neurogastroenterol Motil*. Vol. 33, № 1. e13964. doi: 10.1111/nmo.13964.
34. Furness J. B., Callaghan B. P., Rivera L. R., Cho H. J. (2014) The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol*. Vol. 817. P. 39 - 71.
35. Hibberd T. J., Ramsay S., Spencer-Merris P., Dinning P. G., Zagorodnyuk V. P., Spencer N. J. (2023) Circadian rhythms in colonic function. *Front Physiol*. Vol. 14. 1239278. doi: 10.3389/fphys.2023.1239278.
36. Magalhães H. I. R., Castelucci P. (2021) Enteric nervous system and inflammatory bowel diseases: Correlated impacts and therapeutic approaches through the P2X7 receptor. *World J Gastroenterol*. Vol. 27, № 46. P. 7909 - 7924. doi: 10.3748/wjg.v27.i46.7909.
37. Veress B., Peruzzi N., Eckermann M., Frohn J., Salditt T., Bech M., Ohlsson B. (2022) Structure of the myenteric plexus in normal and diseased human ileum analyzed by X-ray virtual histology slices. *World J Gastroenterol*. Vol. 28, № 29. P. 3994 - 4006. doi: 10.3748/wjg.v28.i29.3994.
38. Kirov T. V., Atanasova D. Y., Lazarov N. E. (2023) Neurochemical profile of the myenteric plexus in the rat colorectal region. *Anat Rec (Hoboken)*. Vol. 306, № 9. P. 2292 - 2301. doi: 10.1002/ar.25019.
39. Shahrestani J., Das J. M. (2024) Neuroanatomy, Auerbach Plexus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 31855386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551559>.
40. Wood J. D. (2016) Enteric Nervous System: Neuropathic Gastrointestinal Motility. *Dig Dis Sci*. Vol. Vol. 61, № 7. P. 1803 - 1816. doi: 10.1007/s10620-016-4183-5.
41. Greenwood-Van Meerveld B., Johnson A. C., Grundy D. (2017) Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb Exp Pharmacol*. Vol. 239, № 1. P. 1 - 16. doi: 10.1007/164\_2016\_118.

42. Jones L. A., Sun E. W., Martin A. M., Keating D. J. (2020) The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol.* Vol. 125. 105776. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105776.
43. Vaccaro R., Casini A., Severi C., Lamazza A., Pronio A., Palma R. (2023) Serotonin and Melatonin in Human Lower Gastrointestinal Tract. *Diagnostics (Basel).* Vol. 13, № 2. 204.
44. Koopman N., Katsavelis D., Hove A. S., Brul S., de Jonge W. J., Seppen J. (2021) The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci.* Vol. 22, № 17. 9487. DOI: 10.3390/ijms22179487.
45. Knutson K. R., Whiteman S. T., Alcaïno C., Mercado-Perez A., Finholm I., Serlin H. K. et al. (2023) Intestinal enteroendocrine cells rely on ryanodine and IP(3) calcium store receptors for mechanotransduction. *J Physiol.* Vol. 601, № 2. P. 287 - 305. doi: 10.1113/JP283383.
46. Spencer N. J., Keating D. J. (2022) Role of 5-HT in the enteric nervous system and enteroendocrine cells. *Br J Pharmacol.* Jul 21. doi: 10.1111/bph.15930.
47. Yaakob N. S., Chinkwo K. A., Chetty N., Coupur I. M., Irving H. R. (2015) Distribution of 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, and 5-HT<sub>7</sub> Receptors Along the Human Colon. *J Neurogastroenterol Motil.* Vol. 21, № 3. P. 361-369.
48. Narla V. K., Prasad K. M., Murthy J. V. (2017) Time-dependent peristaltic analysis in a curved conduit: Application to chyme movement through intestine. *Math Biosci.* Vol. 293. P. 21 - 28.
49. Stasi C., Sadalla S., Stefano Milani S. (2019) The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Curr Drug Metab.* Vol. 20, № 8. P. 646 - 655.
50. Zhang Y., Paterson W. G. (2016) Characterization of the peristaltic reflex in murine distal colon. *Can J Physiol Pharmacol.* Vol. 94, № 2. P. 190 - 198. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0086.
51. Gwynne R. M., Bornstein J. C. (2019) Luminal 5-HT(4) receptors-A successful target for prokinetic actions. *Neurogastroenterol Motil.* Vol. 31, № 10. :e13708. doi: 10.1111/nmo.13708.
52. Galligan J. J. (2021) Colonic 5-HT(4) receptors are targets for novel prokinetic drugs. *Neurogastroenterol Motil.* Vol. 33, № 4. e14125. doi: 10.1111/nmo.14125.
54. Cash B. D., Chey W. D. (2005) The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* Vol. 22, № 11-12. P. 1047 - 1060.
55. Celtek S., Thangiah R., Jarvie E. M. (2008) Synergy between 5-HT<sub>4</sub> receptor activation and acetylcholinesterase inhibition in colon and forestomach. *Neurogastroenterol Motil.* Vol. 20, № 5. P. 539 - 545.
56. Van Crombruggen K., Van Nassauw L., Timmermans J. P., Lefebvre R. A. (2007) Inhibitory purinergic P<sub>2</sub> receptor characterisation in rat distal colon. *Neuropharmacology.* Vol. 53, № 2. P. 257 -271.
57. de Campos N. E., Marques-da-Silva C., Corrêa G., Castelo-Branco M. T., de Souza H. S., Coutinho-Silva R. (2012) Characterizing the presence and sensitivity of the P<sub>2X7</sub> receptor in different compartments of the gut. *J Innate Immun.* Vol. 4, № 5-6. P. 529 - 541. doi: 10.1159/000336628.
58. Morrone F. B., Vargas P., Rockenbach L., Scheffel T. B. (2021) P<sub>2Y12</sub> Purinergic Receptor and Brain Tumors: Implications on Glioma Microenvironment. *Molecules.* Vol. 26, № 20. 6146.
59. Cortier M., Boina-Ali R., Racœur C., Paul C., Solary E., Jeannin J. F., Bettaieb A. (2015) H89 enhances the sensitivity of cancer cells to glyceryl trinitrate through a purinergic receptor-dependent pathway. *Oncotarget.* Vol. 6, № 9. P. 6877 - 6886. doi: 10.18632/oncotarget.3124.
60. Hibberd T. J., Travis L., Wiklendt L., Costa M., Brookes S. J. H., Hu H. et al. (2018) Synaptic activation of putative sensory neurons by hexamethonium-sensitive nerve pathways in mouse colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Vol. 314, № 1. G53-G64. doi: 10.1152/ajpgi.00234.2017.
61. Oláh G., Módis K., Törö G., Hellmich M. R., Szczesny B., Szabo C. (2018) Role of endogenous and exogenous nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide in HCT116 colon cancer cell proliferation. *Biochem Pharmacol.* Vol. 149, P. 186 - 204. doi: 10.1016/j.bcp.2017.10.011.
62. Beck K., Voussen B., Reigl A., Vincent A. D., Parsons S. P., Huizinga J. D., Friebe A. (2019) Cell-specific effects of nitric oxide on the efficiency and frequency of long distance contractions in murine colon. *Neurogastroenterol Motil.* Vol. 31, № 6. e13589. doi: 10.1111/nmo.13589.
63. Durnin L., Lees A., Manzoor S., Sasse K. C., Sanders K. M., Mutafova-Yambolieva V. N. (2017) Loss of nitric oxide-mediated inhibition of purine neurotransmitter release in the colon in the absence of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Vol. 313, № 5. G419-G433.
64. Brinkman D. J., Ten Hove A. S., Vervoordeldonk M. J., Luyer M. D., de Jonge W. J. (2019) Neuroimmune Interactions in the Gut and Their Significance for Intestinal Immunity. *Cells.* Vol. 8, № 7. 670.
65. Rasmusson A. M. (2017) The gut peptide neuropeptide Y and post-traumatic stress disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Vol. 24, № 1. P. 3 - 8. doi: 10.1097/MED.0000000000000301.
66. Priem E. K., De Maeyer J. H., Vandewoestyne M. (2013) Predominant mucosal expression of 5-HT<sub>4</sub> (+h) receptor splice variants in pig stomach and colon. *World J. Gastroenterol.* Vol. 19, № 24. P. 3747 - 3760.
67. Patel M., Valaiyaduppu Subas S., Ghani M. R., Busa V., Dardeir A., Marudhai S., Cancarevic I. (2020) Role of Substance P in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Its Correlation With the Degree of Inflammation. *Cureus.* Vol. 12, № 10. e11027. doi: 10.7759/cureus.11027.
68. Mazzoni M., Cabanillas L., Costanzini A., Caremoli F., Million M., Larauche M. et al. (2024) Distribution, quantification, and characterization of substance P enteric neurons in the submucosal and myenteric plexuses of the porcine colon. *Cell Tissue Res.* Vol. 395, № 1. P. 39 - 51. doi: 10.1007/s00441-023-03842-x.

69. Yan Y., Ramanan D., Rozenberg M., McGovern K., Rastelli D., Vijaykumar B., et al. (2021) Interleukin-6 produced by enteric neurons regulates the number and phenotype of microbe-responsive regulatory T cells in the gut. *Immunity*. Vol. 54, № 3. P. 499 - 513. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.02.002.
70. Chen Y., Pan R., Mei L., Tian P., Wang L., Zhao J., Chen W., Wang G. (2023) Colon-Targeted Delivery of Indole Acetic Acid Helps Regulate Gut Motility by Activating the AHR Signaling Pathway. *Nutrients*. Vol. 15, № 19. 4282. doi: 10.3390/nu15194282.
71. Vicentini F. A., Keenan C. M., Wallace L. E., Woods C., Cavin J. B., Flockton A. R. et al. (2021) Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. *Microbiome*. Vol. 9, № 1. 210.

**Lukyantseva H. V., Ilyin V. M., Drozdovska S. B., Goncharenko I. V., Pastukhova V. A.**  
**Features of neurohumoral regulation of contractile activity of colon smooth muscle tissue.**

*The colon performs several important functions. All of them are performed with the participation of smooth muscle tissue of the intestinal wall and require optimal implementation of precise regulatory influences. Coordinated contractions of the muscular coat of the colon are determined by a complex of interconnected myogenic mechanisms, metasympathetic nerve reflexes and humoral factors, led by the effects of nervous system structures. In this article, we attempted to review the leading mechanisms of neurohumoral regulation of the motor function of the colon. The aim of the study was to systematize the information in the scientific literature on the neuro-humoral regulatory mechanisms of the motor function of the colon. A comparative analysis of modern literature was carried out by processing scientific sources presented in the scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and others over the past 10 years. We used the search terms “colon”, “nervous regulation”, “humoral regulation”, “enteric nervous system”, “muscular membrane of the colon” and others.*

*Regulation of the motor function of the colon is a complex process that includes several stages of nervous and humoral influences, starting from local reflexes of the intestine and ending with the brain. Stretching of the intestinal wall by chyme leads to the secretion of serotonin, which activates local metasympathetic reflexes with the participation of enteric neurons. The latter secrete excitatory neurotransmitters that enhance the motility of the more proximal part of the intestine. At the same time, inhibitory mediators cause relaxation of the muscles below the site of mechanotransduction. Due to these processes, the contents of the intestine move towards the rectum. The nervous influences of extra-organ nerves and local metasympathetic centers are combined with numerous complex humoral effects. In this case, stimulation of intestinal motility requires the participation of the cholinergic system, as well as purines and some other regulatory peptides. Serotonergic, tachykininergic and sympathetic effects in this complex neuro-humoral regulatory process play a modulating role. The final acceptor is the release of acetylcholine by cholinergic excitatory motoneurons and nitric oxide and VIP by nonadrenergic noncholinergic inhibitory motoneurons.*

**Key words:** colon; muscular coat; enteric nervous system; neurotransmitters; hormones.

Одержано редакцією: 30.09.24  
Прийнято до публікації: 11.12.24