

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ДУБОВИК ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

УДК 616.334-008-092:616.33-002

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ
ПИЛОРИЧЕСКОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С
ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ**

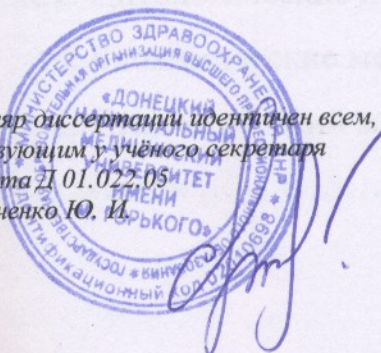
14.03.03 – патологическая физиология

ДИСЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Начные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Бондаренко Надежда Николаевна;
доктор медицинских наук, доцент
Плахотников Иван Александрович

Экземпляр диссертации идентичен всем,
существующим у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022-05
Стрельченко Ю. И.



Донецк – 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ДУБОВИК ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

УДК 616.334-008-092:616.33-002

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ
ПИЛОРИЧЕСКОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С
ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИСЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Начные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Бондаренко Надежда Николаевна;
доктор медицинских наук, доцент
Плахотников Иван Александрович

*Экземпляр диссертации идентичен всем,
существующим у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю. И.*

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ РЕГУЛЯЦИИ МОТОРИКИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ ТРУБКИ (обзор литературы)	15
1.1. Нервные механизмы регуляции моторики органов желудочно-кишечного тракта	15
1.2. Гуморальная регуляция моторики органов желудочно- кишечного тракта	22
1.3. Взаимодействие нервных и гуморальных механизмов контроля двигательной активности органов пищеварительной трубки	31
1.4. Роль локальных факторов в контроле моторики органов пищеварения	38
1.5. Современные сведения о патогенезе дисмоторики органов желудочно-кишечного тракта	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Материалы и дизайн исследования	45
2.2. Методы исследования	49
2.2.1. Клинико-инструментальные методы исследования	49
2.2.2. Цитологические исследования in vitro.....	53
2.2.3. Биохимические методы исследования	54
2.2.4. Статистический метод обработки полученных результатов	56

ГЛАВА 3. ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ	57
3.1. Сравнительная оценка вегетативного тонуса	57
3.2. Особенности вегетативной реактивности	63
3.3. Состояние сегментарного отдела вегетативной регуляции мигрирующего моторного комплекса	70
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ И МИОГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ КОНТРОЛЯ МОТОРИКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ	76
4.1. Изменения рН желудочного сока и обсеменности <i>Helicobacter pylori</i> у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом	76
4.2. Сенситивность рецепторов к гуморальным регуляторным факторам	80
4.3. Изменения уровня ионизированного кальция в периферической крови пациентов с дуоденогастральным рефлюксом	86
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ И МИОГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ КОНТРОЛЯ МОТОРИКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ	89
5.1. Изменения рН желудочного сока и обсеменности <i>Helicobacter pylori</i> у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом	89
5.2. Сенситивность рецепторов к гуморальным регуляторным факторам	93
5.3. Изменения уровня ионизированного кальция в периферической крови пациентов с дуоденогастральным рефлюксом	98

ГЛАВА 6. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРО- ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЯ АНТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ КООРДИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМ И ОЧАГОВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА	100
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	111
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	133

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфат
ВИП	– вазоинтестинальный пептид
ВНС	– вегетативная нервная система
ВР	– вегетативная реактивность
ГАМК	– гамма аминomásляная кислота
ГО	– градиент ошлелачивания
ДГР	– дуоденогастральный рефлюкс
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИК	– индекс Кердо
ИКК	– интерстициальная клетка Кахаля
ПГЕ2	– простагландин Е2
ФС	– фаза сокращения
ФПВ	– фаза прохождения перистальтической волны
ФЭГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
5-НТ	– 5-гидрокситриптамин
Ca ²⁺	– ионы кальция
Cl	– хлор
DMV	– ядро блуждающего нерва
HCl	– соляная кислота
NO	– оксид азота
NTS	– ядро одиночного тракта

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Нарушения моторных и сенсорных функций желудка, кишечника и толстой кишки выявляются у значительной части населения во всем мире, при этом ухудшают качество жизни пациентов и вызывают значительные экономические расходы [1, 131, 203]. Расширение спектра диагностических методов оценки моторной функции желудочно-кишечного тракта требуют обновленной информации, в первую очередь, о механизмах патогенеза нервно-мышечной дисфункции полых органов пищеварительной системы, о дифференцированном применении доступных в настоящее время тестов, трактовке полученных результатов и использовании их в выборе тактики лечения пациентов [15, 19, 111].

Несмотря на то, что расстройства моторно-эвакуаторной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют сложный патогенез, критическим фактором нервно-мышечной дисфункции и наиболее распространенной (до 40% среди взрослого населения) считается недостаточность пилорического сфинктера, регистрируемая в виде дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) [4, 8, 58].

Отдельные авторы отмечают, что застой желудка и заброс дуоденального содержимого в желудок (дуоденогастральный рефлюкс - ДГР) являются важными клиническими проблемами, поскольку имеют место у 70% пациентов с диспептическими жалобами, а также при 45-100% хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 8, 15], что свидетельствует о целесообразности изучения данной проблемы патологической физиологии.

Регуляция моторной функции гастродуоденального комплекса осуществляется при участии трех механизмов: миогенного (пейсмеккерные интерстициальные клетки Кахаля, гладкие миоциты), нервного (интеро- и экстероцепторы центральных и локальных рефлекторных дуг, замыкающихся в экстра- и интрамуральных ганглиях) и гуморального (гастроинтестинальные

гормоны) [5, 13, 21]. Индукторами (афферентами) выше перечисленных механизмов являются механо- и хеморецепторы стенки желудка и 12-перстной кишки. Согласно нашей концепции изменения свойств афферентного сигнала могут лежать в основе нарушений антродуоденальной координации и развития ДГР, опосредованных дисбалансом вегетативной нервной регуляции и гастроинтестинальных гормонов. Посредниками в передаче холинергических и нитреергических афферентных сигналов гладким мышечным клеткам кишечника и желудка, а также пейсмеккерами гладких миоцитов являются интерстициальные клетки Кахаля (ИКК) [31, 32, 66]. Учитывая выявленную связь дефектов или потери ИКК с патологической двигательной активностью желудка, наличие у данных клеток рецепторов простагландина E₂ (ПГЕ₂) и реализацию их функций посредством экспрессии Ca²⁺-активированного Cl-канала Ano1 [89, 184], а также релаксирующий эффект ПГЕ₂ на гладкомышечную ткань, вероятным видится модулирующее влияние данных эффекторов на антродуоденальную координацию.

Очевидно, состояние хеморецепторных афферентов слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки зависит не только от нервнорефлекторных и гуморальных влияний, но и от локальных факторов (кислотность желудочного сока, обсемененность *Helicobacter pylori*) и состояния слизистой оболочки. Учитывая мнение, что на фоне ДГР любой степени выраженности обнаруживаются признаки антрального гастрита и эрозивные изменения [8], можно ожидать изменение физиологических свойств хеморецепторов стенки желудка, и как следствие - дискоординацию афферентных входов и афферентных ответов в функциональной системе регуляции моторики пилорического сфинктера.

Использование тромбоцитов крови как объекта влияний многочисленных гуморальных и тканевых факторов в тестах *in vitro* [22], учитывая их сходное с гладкими миоцитами и ИКК мезенхимальное происхождение, позволит выделить патогенетически значимые и прогностически важные молекулярные модуляторы функциональной системы гастродуоденального транспорта при

ДГР. При этом отражением функциональной полноценности пилорического сфинктера могут быть изменения его внутреннего диаметра в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны, выявленные при фиброэзофагогастродуоденоскопии.

Таким образом, патогенетические механизмы ДГР при развитии рефлюкс-гастрита остаются малоизученными, а их расшифровка является актуальной задачей современной патологической физиологии.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и является фрагментом плановой научно-исследовательской темы кафедр лучевой диагностики и лучевой терапии и хирургии им. К. Т. Овнатяна «Оптимизация лучевой диагностики и малоинвазивного хирургического лечения очаговых образований печени» (шифр темы УН 18.02.01). Личный вклад диссертанта заключается в изучении возможностей индивидуализированной диагностики дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с патологией органов ЖКТ.

Цель исследования - выявить патогенетические механизмы дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с диффузным и очаговым поражением слизистой оболочки желудка.

Задачи исследования:

1. Провести анализ вегетативного статуса у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.
2. Выявить особенности гуморальных факторов, контролирующих моторику пилорического сфинктера у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом.

3. Изучить состояние гуморальных факторов, регулирующих функциональное состояние пилорического сфинктера у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом.
4. Сравнить патогенетическую роль условнорефлекторных, миогенных и гуморальных механизмов в нарушении антродуоденальной координации у пациентов с диффузным и очаговым поражением слизистой оболочки желудка.
5. Разработать схему патогенеза дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом при различном характере поражения слизистой оболочки желудка.

Научная новизна. В работе впервые изучены особенности и взаимоотношения различных звеньев функциональной системы регуляции моторики пилорического сфинктера, имеющей важное значение в антродуоденальной координации. Проведенное исследование позволило установить информативность оценки реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов с ДГР путем анализа условнорефлекторного изменения состава слюны. В работе описаны особенности гуморальной регуляции и моторной активности гладких миоцитов пилорического сфинктера при различном плазменном уровне ионизированного кальция (iCa^{2+}). Выявлены индивидуальные различия нейрогуморальных патогенетических механизмов ДГР у пациентов с различными вариантами поражения слизистой оболочки желудка – диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом. Впервые на основе корреляционного анализа систематизированы и обобщены особенности патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе результатов комплексного клинико-лабораторного исследования выявлены и систематизированы ранее не изученные патогенетические механизмы ДГР у пациентов с рефлюкс-гастритом. В ходе выполнения исследования уточнена

роль парасимпатического звена вегетативной нервной системы в формировании функциональной неполноценности пилорического сфинктера при дуоденогастральном рефлюксе. Установлены особенности состояния нейро-гуморальной регуляции двигательной активности пилорического сфинктера у пациентов с диффузным и очаговым воспалением слизистой оболочки желудка. Сопоставлены особенности локальных гуморальных механизмов со степенью обсемененности *H. pylori* и уровнем кислотности желудочного содержимого, которые модулируют хемочувствительное афферентное звено нервной регуляции моторной активности сфинктера. Выявлены информативные критерии компенсаторных механизмов, направленных на координацию процессов «сокращения-расслабления» гладких миоцитов сфинктера в условиях воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. На основе полученных результатов разработана схема патогенеза дисмоторики пилорического сфинктера (дуоденогастрального рефлюкса) у пациентов с рефлюкс-гастритом.

Количественные показатели вегетативной реактивности, чувствительности тромбоцитов к гуморальным регуляторам моторной активности гладких миоцитов сфинктера, наряду с эндоскопической диагностикой могут быть использованы в клинической практике для оценки функциональной полноценности пилорического сфинктера и дифференциальной диагностики ДГР и других нарушений моторно-эвакуаторной функции органов среднего отдела пищеварительной трубки.

Методология и методы исследования.

Объект исследования: моторика пилорического сфинктера, дуоденогастральный рефлюкс у пациентов с рефлюкс-гастритом.

Предмет исследования: лабораторные показатели вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, сенситивности рецепторов тромбоцитов к гуморальным регуляторам функции пилорического сфинктера, кислотности

желудочного сока, инфицированности *H. pylori*, функциональной полноценности (моторики) пилорического сфинктера.

Методы исследования: для решения сформулированных задач проведено открытое, когортное проспективное исследование с использованием клинко-инструментальных, биохимических, цитологического и статистического методов. Клинико-инструментальный метод включал объективный статус пациента, эндоскопическую оценку изменений слизистой оболочки желудка и моторной активности пилорического сфинктера. Биохимический метод использовали для оценки содержания белка в слюне и кислотности желудочного содержимого, степени инфицированности *H. pylori*. Цитологический метод включал оценку изменений функциональной активности тромбоцитов при инкубации *in vitro* с лигандами рецепторов ПГЕ₂ и 5HT. Статистический метод включал описательную статистику с использованием критерия t-Стьюдента, корреляционный анализ.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В основе патогенеза дуоденогастрального рефлюкса лежат нарушения тонуса и реактивности вегетативной нервной системы, особенности сенситивности клеток организма к гуморальным модуляторам антродуоденальной координации, формирующиеся в условиях различной обсеменности *H.pylori* и изменений pH желудочного содержимого.
2. У пациентов с ДГР при различных вариантах поражения слизистой оболочки желудка (диффузное, очаговое) формируются специфические взаимоотношения нейрогуморальных патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера.
3. Дисфункция пилорического сфинктера при диффузном рефлюкс-гастрите вызвана повышенной реактивностью вагуса, снижением чувствительности клеток к серотонину и вазоинтестинальному пептиду на фоне гиперсенситивности рецепторов к ПГЕ₂, высоких значений pH желудочного сока и нормального уровня iCa^{2+} .

4. Нарушение моторики пилорического сфинктера при очаговом рефлюкс-гастрите обусловлено низкой реактивностью парасимпатического звена вегетативной иннервации, повышением чувствительности клеток к серотонину и вазоинтестинальному пептиду на фоне гипосенситивности рецепторов к ПГЕ₂, низких значений рН желудочного сока и повышенного уровня iCa^{2+} .
5. Угнетение компенсаторных механизмов, направленных на сохранение структурно-функциональной целостности слизистой оболочки желудка в условиях низких значений рН и высокой обсеменности *H.pylori*, является патогенетическим фактором, усугубляющим нарушения моторной активности пилорического сфинктера.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам, и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с опубликованными в научной литературе данными.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на XI Международной научно-практической интернет конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Донецк, 2020), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2020), I и II республиканских научно-практических конференций с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-19-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии» (Донецк, 2020,2021), VII Всероссийской научно-практической конференции молодых

ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2021).

Внедрение результатов работы в практику здравоохранения.

Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО), учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, городской клинической больницы №16 г. Донецка, городских клинических больниц №6, №21 г. Донецка, Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря г. Донецка, Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка.

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии, патологической анатомии, пропедевтики внутренних болезней ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Личный вклад соискателя. Автором совместно с научным консультантом разработана концепция работы и дизайн исследования. Соискателем самостоятельно проанализирован клинический материал по теме исследования за 3 года наблюдения больных с рефлюкс-гастритом базе Университетской клиники и диагностического центра Донецкого клинического территориального медицинского объединения. Проведен обзор литературы и патентный поиск по данной проблеме, изучены и проанализированы результаты эндоскопических, цитологических, биохимических методов исследования у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом, обусловленном дуоденогастральным рефлюксом. Соискатель самостоятельно провел исследования, их статистическую обработку. Совместно с научным консультантом провел интерпретацию полученных данных на этапах лечения, установил закономерности и особенности патогенеза дисмоторики

пилорического сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом при различном характере поражения слизистой оболочки желудка.

Приведенные в работе данные получены в результате самостоятельно выполненных клинических исследований, а также при соучастии в проведении цитологических, биохимических и инструментальных исследований. Автором самостоятельно проведен анализ полученного практического материала, сформулированы выводы и выполнено написание работы. В научных трудах, опубликованных в соавторстве, диссертанту принадлежит большая часть выполненной работы. Участие соавторов публикаций заключалась в консультативной помощи и проведении лечебного процесса.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК (из них одна – без соавторов), пять тезисов в материалах научно-практических конференций, форумов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ РЕГУЛЯЦИИ МОТОРИКИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ ТРУБКИ (обзор литературы)

1.1. Нервные механизмы регуляции моторики органов желудочно-кишечного тракта.

Достижения современной медицинской науки последнего времени позволили выяснить основные звенья функциональной системы регуляции моторики органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13, 21, 36, 59].

1. Парасимпатическая иннервация - возбуждение парасимпатических нервов стимулирует активность энтеральной нервной системы.

2. Симпатическая иннервация - возбуждение симпатической нервной системы тормозит двигательную активность пищеварительного тракта.

3. Аfferентные структуры - чувствительные хемо- и механорецепторы в стенке органов ЖКТ, представлены окончаниями дендритов собственных нейронов энтеральной нервной системы (клетки Догеля 2-го типа), а также аfferентными волокнами (дендритами) чувствительных нейронов спинномозговых узлов.

4. Гуморальные регуляторные факторы - паракринные регуляторы функций ЖКТ, представляющие собой множество биологически активных веществ, секретируемых нервными клетками энтеральной системы, а также нервными волокнами экстрамуральных нейронов.

5. Местные рефлекторные дуги – интрамуральные ганглии, включающие . нервные клетки Догеля 2-го типа (чувствительные), нервные клетки Догеля 3-го типа (ассоциативные), нервные клетки Догеля 1-го типа (двигательные), терминальные разветвления которых формируют синапсы с мышечными и железистыми клетками и регулируют активность этих клеток.

6. Желудочно-кишечные рефлексy – центральные рефлексy, замыкающиеся на уровне симпатического ствола, и местные, формирующиеся клетками энтеральной нервной системы.

Парасимпатическая иннервация желудка, тонкой кишки и проксимального отдела толстой кишки обеспечивается блуждающим нервом. Методы отслеживания нейронов показали, что преганглионарные мотонейроны, обеспечивающие иннервацию блуждающего нерва в желудок и кишечник, берут начало в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (DMV) в стволе мозга [38, 45]. Желудок получает особенно плотную парасимпатическую блуждающую иннервацию, которая уменьшается в дистальном направлении и становится разреженной по мере продвижения в дистальном направлении через толстую кишку.

Нейроны DMV с аксонами, выходящие в составе чревной и добавочной чревной блуждающей ветви, расположены в пределах латеральных участков DMV, тогда как тела клеток аксонов, выходящие в составе ветвей желудка, расположены в медиальном левом (передняя ветвь желудка) или правом (задняя желудочная ветвь) DMV. Однако такой уровень организации не поддерживается на периферии; желудок иннервируется обеими ветвями желудка и печеночной ветвью блуждающего нерва, берущей свое начало в левой DMV, в то время как двенадцатиперстная кишка иннервируется всеми ветвями блуждающего нерва [25, 69].

Как преганглионарные парасимпатические нейроны, все нейроны DMV являются априори холинэргическими и высвобождают ацетилхолин для активации никотиновых рецепторов, присутствующих на постганглионарных нейронах в интересующем органе-мишени - в данном случае, интерстициальных клетках Кахаля (ИКК) и миентеральных нейронах в желудке и верхнем отделе кишечника [75, 81]. Ранее считалось, что нейроны DMV связываются со специфическими «командными нейронами» в кишечной нервной системе, чтобы модулировать и влиять на жестко

запрограммированные моторные программы органов ЖКТ. Однако несколько морфологических и функциональных исследований показали, что большинство кишечных нейронов получают сигналы от волокон блуждающего нерва и что отдельные волокна блуждающего нерва контактируют со многими кишечными нейронами [178, 208,].

Предполагается, что роль блуждающего нерва - это более обобщенная модуляция существующих уровней активности в кишечных нервных цепях. Нейротрансмиттеры, отличные от ацетилхолина, также были идентифицированы в преганглионарных нейронах блуждающего нерва в стволе мозга, включая катехоламины и оксид азота (NO) [94, 101].

Блуждающая нейротрансмиссия по существу предотвращается антагонистами никотиновых рецепторов ацетилхолина, однако, это позволяет предположить, что эти нехолинергические нейротрансмиттеры играют модулирующую роль в холинергической вагусной передаче [178], в том числе и центральные 5-HT-рецепторы [33].

Постганглионарные нейроны в желудке и верхнем отделе кишечника, контактирующие с эфферентными волокнами блуждающего нерва, образуют два различных пути, которые позволяют очень точно и точно регулировать функции желудочно-кишечного тракта. Возбуждающий холинергический путь обеспечивает сокращение гладких мышц за счет активации мускариновых холинергических рецепторов на гладких мышцах ЖКТ, тогда как неадренергические, нехолинергические пути позволяют расслабление гладких мышц за счет высвобождения преимущественно оксида азота и / или вазоактивного кишечного полипептида [201].

Технические ограничения означают, что на сегодняшний день подавляющее большинство данных о желудочном тоне и моторике грызунов было получено на анестезированных животных; в этих условиях, по-видимому, преобладает возбуждающий холинергический путь. Фактически, системное введение мускаринового антагониста атропина резко снижает тонус и моторику желудка, тогда как системное введение ингибитора NO-синтазы

оказывает меньшее влияние на повышение тонуса и моторики желудка. Таким образом, нервно-опосредованная релаксация желудка может быть достигнута либо за счет отмены, либо за счет ингибирования тонического возбуждающего холинергического пути или активации ингибирующего пути NANC [201], тогда как желудочная секреция регулируется посредством постганглионарного возбуждающего мускаринового пути, регулирующего активность париетальных клеток [179, 221]. Желудочная и кишечная фазы секреции кислоты включают активацию как вагусных, так и спинномозговых рефлексов в ответ на растяжение желудочно-кишечного тракта и / или активацию рецепторов слизистых оболочек [118].

В отличие от относительно обширной информации о центральной модуляции секреции желудочной кислоты, гораздо меньше информации доступно относительно центрального контроля моторики сфинктеров желудка. Функциональные исследования продемонстрировали, что нейроны DMV, чувствительные к растяжению желудка, морфологически отличаются от нейронов, отвечающих на растяжение кишечника [75]. Поэтому кажется вероятным, что свойства нейронов DMV находятся под влиянием или даже зависят от их функции и эфферентной мишени [47, 168].

Меньший и более быстрый потенциал действия после гиперполяризации нейронов DMV, проецирующихся на желудок, свидетельствует об их склонности реагировать на изменения в синаптических входах. Это особенно важно, если учесть, что нейроны DMV тонически активны и спонтанно возбуждают потенциалы действия с низкой частотой около 1 Гц [28, 47]. При этом незначительные изменения в синаптических входах или мембранных токах могут иметь драматические эффекты на паттерны возбуждения нейронов, следовательно, выходящую (эфферентную) по блуждающему нерву информацию. В формировании активности эфферентного блуждающего нерва решающую роль играют высшие центры, иннервирующие DVC и участвующие в вегетативной регуляции. Так, нейроны NTS, которые обеспечивают наиболее важный источник синаптических входов для нейронов DMV, проецирующихся

в мигрирующий моторный комплекс [92]. Помимо участия в вегетативных нейросетях блуждающего нерва через проекции на эфферентные мотонейроны блуждающего нерва, нейроны NTS также являются реципиентами входных сигналов от афферентных (сенсорных) волокон блуждающего нерва, которые иннервируют внутренние органы, в том числе ЖКТ [210]. Действительно, блуждающий нерв представляет собой смешанный нерв, но преимущественно сенсорный (70-80% его волокон имеют сенсорное происхождение [39]).

Афференты блуждающего нерва, которые передают и передают информацию из желудочно-кишечного тракта, могут быть классифицированы на основе их реакции на растяжение или давление (в основном низкопороговые, хотя также существуют ноцицептивные высокопороговые волокна), расположения их рецептивных полей (мукозальные, мышечные, серозные), предпочтительная модальность их стимула (химическая, осмотическая, механическая) или иннервируемая область желудочно-кишечного тракта [39]. Независимо от их сенсорной модальности или функции их центральные (аксонные) терминалы входят в ствол мозга через солитарный тракт и сталкиваются, главным образом, с нейроны NTS. Значительное влияние на нейронную активность DMV играют ГАМКергические проекции от NTS, регулирующие эфферентный выход блуждающего нерва [46, 48]. Это предполагает, что продолжающаяся афферентная активность блуждающего нерва играет важную роль в установлении «тонуса» или «состояния активации» нейросетей ствола головного мозга блуждающего нерва, регулируя способность модулировать ГАМКергическую нейротрансмиссию. Снижение афферентного входа блуждающего нерва, либо за счет ингибирования их активации, либо за счет повреждения блуждающих волокон, должно было бы изменить «усиление» блуждающего эфферентного выхода путем модуляции тонического ГАМКергического входа, контролирующего активность нейронов DMV [49].

Симпатические преганглионарные нейроны, иннервирующие желудочно-кишечный тракт, являются холинергическими, но в нескольких сообщениях

также описывается присутствие небольших нейропептидов, которые могут оказывать модулирующее влияние на холинергическую передачу. Постганглионарные симпатические нейроны, иннервирующие желудок, содержатся в чревном ганглии, в то время как нейроны, иннервирующие тонкий кишечник, находятся в верхнем брыжеечном ганглии. Постганглионарные симпатические нейроны используют норадреналин в качестве основного нейромедиатора, хотя было описано высвобождение нейропептидов, включая нейропептид Y (NPY), соматостатин и галанин, а также пурины [107]. Активация внутренней симпатической иннервации желудочно-кишечного тракта подавляет моторику, но сужает сфинктеры [130]. Симпатические волокна иннервируют в основном кишечные нейроны, при этом могут действовать пре- и постсинаптически посредством прямого воздействия на кишечные нейроны. мембрана [192]. Активность симпатических моторных и секретомоторных нейронов модулируется афферентными сигналами от подслизистых и миэнтериальных нейронов, локальных висцерофугальных нейронов, а также входными сигналами от спинных сенсорных афферентных нейронов [30, 204]. Таким образом, влияние симпатической нервной системы на функции желудочно-кишечного тракта постоянно регулируется местной активностью в кишечнике.

NTS является единственным центральным ядром, которое является получателем как прямой парасимпатической, так и симпатической сенсорной информации. Широко признано, что ноцицептивная информация передается централизованно через спинномозговые афферентные нейроны, в то время как висцеральные рефлекторные и интегративные функции передаются через афференты блуждающего нерва. Однако ряд доказательств указывает на то, что висцеральные афференты спинного мозга также активируются растяжением при низком давлении и безвредной химической стимуляцией и, следовательно, могут также передавать не ноцицептивную информацию централизованно [165, 200].

Эта конвергенция блуждающих и спинномозговых афферентных сенсорных входов в NTS позволяет в значительной степени перекрывать интеграцию и обработку симпатической и парасимпатической висцеральной информации [106].

Во время интервала между приемами пищи двигательная активность желудочно-кишечного тракта млекопитающих колеблется между периодами покоя (фаза I) и различными уровнями активности (нерегулярные, фаза II, или каудально мигрирующие всплески сокращений, фаза III). Во время этих фаз проксимальный желудок испытывает тоническое сокращение (опосредованное блуждающим нервом), а последующие чередующиеся периоды покоя или активности происходят синхронно с двигательной активностью антрального отдела и проксимального отдела тонкой кишки [62, 71].

Кроме регуляции двигательной активности органов ЖКТ, установлены факты модуляции воспалительных реакций в слизистой оболочке нейроэндокринными механизмами [60, 145, 166], а также через ВНС [137, 167]. Местное и системное воспаление в слизистой оболочке стимулирует ствол мозга напрямую через активацию рецепторов цитокинов в дорсальном комплексе блуждающего нерва и косвенно через активацию афферентных волокон блуждающего нерва, а после интеграции этих воспалительных входов ассимилированный сигнал ретранслируется в соседний DMV, что приводит к активации эфферентных волокон блуждающего нерва, находящихся в непосредственной близости от резидентных макрофагов [137, 157].

Таким образом, нарушение нейрогуморальной регуляции моторной функции ЖКТ может локализоваться на любом уровне регуляторной системы: местном (нервная система желудка и кишечника, рецепторный аппарат, энтероэндокринные клетки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг, включая кору больших полушарий). В связи с этим актуальным представляется дальнейшее исследование патогенетических механизмов нервного контроля моторики желудка и 12-перстной кишки у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.

1.2. Гуморальная регуляция моторики органов желудочно-кишечного тракта

Гуморальную регуляцию двигательной и секреторной функций ЖКТ осуществляют различные биологически активные вещества - паракринные регуляторы (нейромедиаторы, гормоны, цитокины, факторы роста и др.), а также циркулирующие в крови ионы, гормоны, нейротрансмиттеры [110]. Источником паракринных и гуморальных факторов в органах пищеварительной трубки являются энтероэндокринные клетки, секретирующие полиморфный спектр регуляторов: субстанция Р, гастрин, гастрин-рилизинг гормон, гистамин, глюкагон, желудочный ингибирующий пептид, инсулин, метионин-энкефалин, мотилин, нейропептид Y, нейротензин, относящийся к кальцитониновому гену пептид, секретин, серотонин, соматостатин, холецистокинин, эпидермальный фактор роста, вазоинтестинальный пептид (ВИП) [213]. Энтероэндокринные клетки особенно многочисленны в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. При поступлении пищи в просвет ЖКТ различные эндокринные клетки под действием растяжения стенки, под влиянием самой пищи или изменения рН в просвете ЖКТ выделяют гормоны в окружающий интерстиций и в кровь. Активность энтероэндокринных клеток находится под контролем вегетативной нервной системы: стимуляция блуждающего нерва (парасимпатическая иннервация) способствует высвобождению их гормонов, а повышение активности чревных нервов (симпатическая иннервация) оказывает противоположный эффект [202].

Помимо этого, регуляцию моторики осуществляют медиаторы мезенхимальных клеток - простагландины, кинины, оксид азота, гистамин и др. Мукозальные тучные клетки секретируют гистамин, лейкоциты и тромбоциты являются источником серотонина, брадикинина, простагландина E [205].

Гладкие миоциты желудка и кишечника содержат различные рецепторы, например холинергические, дофаминовые, опиатные, 5-HT₄-рецепторы,

взаимодействие которых с лигандами определяет согласованность моторики желудка и 12-перстной кишки [14]. Эндогенный серотонин, который секретируют энтерохромаффинные клетки слизистой оболочки, возбуждает 5-HT₃-рецепторы эфферентных волокон блуждающего нерва, стимулируя относящиеся к блуждающему нерву сенсорные нейроны [77, 79, 93, 224]. 5-HT₃-рецепторы участвуют в спонтанно возникающих мигрирующих моторных комплексах и в регуляции моторики антрального отдела желудка собаки [98, 120, 141].

Кроме того, нервные окончания также могут служить источником биологически активных веществ, например, гастрин-рилизинг гормона. Гастрин-рилизинг гормон стимулирует секрецию G-клетками антрального отдела желудка гастрина [177], который подавляет эвакуацию пищи из желудка, стимулирует секрецию слизи, бикарбоната, ферментов, соляной кислоты, а также стимулирует перистальтику кишечника [2]. Из окончаний нервных волокон, из крови и из собственных (энтеральных) нейронов ЖКТ в интерстиций поступают пептидные гормоны: нейропептид Y, относящийся к кальцитониновому гену пептид. Нейропептид Y подавляет моторику желудка и перистальтику кишечника.

Ацетилхолин постганглионарных нервных волокон стимулирует моторику желудка и перистальтику кишечника, а также все виды секреции в желудке и двенадцатиперстной кишке. Адреналин и норадреналин подавляют перистальтику кишечника и моторику желудка, сужают просвет кровеносных сосудов. Вазоинтенстинальный пептид (ВИП) стимулирует моторику и секрецию в желудке, перистальтику и секрецию в кишечнике, а также является мощным вазодилататором. Желудочный ингибирующий пептид подавляет желудочную секрецию и моторику желудка.

Таким образом, очевидно, что все гуморальные модуляторы двигательной активности мышечных образований органов ЖКТ проявляют либо стимулирующий, либо ингибирующий эффект, в основе чего могут лежать особенности задействованных путей внутриклеточной сигнализации

(вторичных мессенджеров). Так, моторику желудка стимулируют ацетилхолин, мотилин, ВИП, а ингибируют соматостатин, холецистокинин, адреналин, норадреналин, желудочный ингибирующий пептид [21]. В отношении перистальтики кишечника спектр регуляторных молекул изменяется: стимулируют ацетилхолин, гистамин, гастрин, холецистокинин, серотонин, брадикинин, ВИП, а подавляют соматостатин, секретин, адреналин, норадреналин [21]. Однако, обращает на себя внимание практически отсутствие научных работ, посвященных изучению особенностей гуморальной регуляции пилорического сфинктера желудка.

Известно, что регуляция двигательной активности полых органов ЖКТ осуществляется на основе автоматизма их гладкой мускулатуры, которая модулируется нейрогенными и гуморальными влияниями [171]. Нейрогенные воздействия формируются или только с участием нейронов энтеральной части метасимпатической нервной системы, или же с вовлечением также нейронов паравертебральных симпатических ганглиев и центральной нервной системы. Блуждающий нерв осуществляет свое влияние через преганглионарные холинергические, постганглионарные нехолинергические и неадренергические нервные волокна. Гормоны и биологически активные вещества модулируют автоматическую активность гладкомышечных клеток, действуя на их мембрану эндокринным или паракринным путем.

Поскольку гладкие миоциты являются возбудимыми клетками, то основным механизмом генерации потенциала действия на их мембране является повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} двумя механизмами: путем повышения проницаемости их плазмолеммы для данного иона или высвобождением его из внутриклеточного депо (кавеол) [136]. Взаимодействие нейромедиаторов и гормонов увеличивает степень деполяризации плазмолеммы, достигаемой на максимуме медленной волны [51, 52].

Такой механизм реализации эффекта характерен для основного возбуждающего нейромедиатора энтеральной нервной системы –

ацетилхолина, который вызывает изменение мембранного потенциала гладких миоцитов, взаимодействуя с М-холинорецепторами. Возникающая при их активации начальная деполяризация обусловлена увеличением проницаемости клеточной мембраны для ионов Ca^{2+} , Na^+ и K^+ [171]. В отличие от начальной деполяризации, проявляющейся в резком колебании мембранного потенциала плазмолеммы генерация потенциала действия зависит, главным образом, от повышения проницаемости клеточной мембраны для ионов Ca^{2+} . Мембранные процессы, сопровождающиеся появлением потенциала действия, активируют быстрые потенциалозависимые Са-каналы. В миоциты при этом поступает внеклеточный кальций, и возникает фазное сокращение гладкой мышцы [67]. Выраженность его зависит от амплитуды потенциала действия и его длительности.

При повышении концентрации ацетилхолина количество потенциалов действия на каждой медленной волне увеличивается параллельно с увеличением длительности и амплитуды фазного сокращения гладкой мышцы.

Достаточно большое увеличение концентрации действующего на гладкую мышцу ацетилхолина приводит к исчезновению потенциалов действия при сохраняющемся определенном уровне деполяризации клеточной мембраны. При этом, несмотря на отсутствие потенциалов действия, мышца находится в тоническом напряжении, которое обусловлено открытием кальциевых каналов более медленных, чем те, которые активируются потенциалами действия [148]. Эти медленные потенциалозависимые кальциевые каналы функционируют и в мышцах, генерирующих потенциалы действия (антральный отдел желудка тонкая и толстая кишка), и в мышцах, сокращения которых изначально не сопровождаются потенциалами действия (дно желудка). В последнем случае вхождение ионов Ca^{2+} в клетку сопровождается медленным сокращением тонического типа даже при минимально эффективных концентрациях ацетилхолина. В мышцах генерирующих потенциалы действия, может возникать сокращение имеющее

фазный и тонический компоненты, обусловленные открытием соответственно быстрых и медленных потенциалозависимых кальциевых каналов [222].

Кроме того, имеются сведения, что в отсутствие сдвигов мембранного потенциала миоцита повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} может достигаться открытием хемочувствительных Ca-каналов или освобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо [180]. Показано, что в основе механизма освобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо при активации М-холинорецепторов ацетилхолином, лежит усиление гидролиза фосфатидилинозит (4,5)-дифосфата, в результате чего образуется инозитолтрифосфат [132]. Накопление в результате этого свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме является причиной сокращения гладких мышц при отсутствии деполяризации клеточной мембраны. Таким образом, содержание ионизированного кальция ($i\text{Ca}^{2+}$) в крови и интерстиции органа является важнейшим фактором индукции сокращения гладких миоцитов [161, 198].

Действие катехоламинов на гладкие миоциты органов ЖКТ осуществляется посредством их взаимодействия с адренорецепторами двух типов (α и β), которые подразделяются на несколько подтипов. В зависимости от локализации различают пре- и постсинаптические адренорецепторы. Активация α -адренорецепторов при участии инозитол-3-фосфат и Ca^{2+} вызывает сокращение гладких мышц [37, 96, 188, 214]. Пресинаптическое торможение обусловлено воздействием норадреналина на β_2 -адренорецепторы, располагающиеся на окончаниях холинергических и, возможно, серотонинергических нейронов миэнтерального и подслизистого нервных сплетений [129]. Считают, что именно этот тип β -адренорецепторов опосредует ингибирующее влияние норадреналина на выход ацетилхолина из холинергических окончаний. Имеются данные, свидетельствующие о том, что на холинергических нейронах миэнтерального сплетения имеются не только β -адренорецепторы, опосредующие тормозное воздействие нейромедиаторного норадреналина, но и α -адренорецепторы, через посредство которых

осуществляется активирующее влияние на холинергические нейроны катехоламинов, циркулирующих в крови [96].

В автономной энтеральной нервной системе имеются два общих конечных пути. Наряду с возбуждающим холинергическим, идущим преимущественно к продольному мышечному слою, существует тормозный, заканчивающийся в циркулярном мышечном слое. Этот тормозный путь образован нейронами, вызывающими тормозный постстипаптический потенциал и расслабление гладкомышечных клеток в условиях блокады холинергической и адренергической медиации, в связи с чем данный тип торможения обозначают как неадренергический нехолинергический [178]. В настоящее время в качестве возможных медиаторов, обуславливающих неадренергическое нехолинергическое торможение, рассматриваются оксид азота, АТФ и ВИП [104]. Неадренергические тормозные нейроны имеют Н-холинергический вход. Кроме агонистов Н-холинорецепторов веществами, способными активировать указанные нейроны, являются серотонин и соматостатин. Прием пищи активирует нитрергические нейроны в стенке желудка, что приводит к релаксации проксимального отдела желудка путем повышения внутриклеточной концентрации цГМФ с помощью фосфодиэстеразы-5 [176]. Оксид азота может вызывать расширение пилорического сфинктера и влиять на опорожнение желудка. ВИП действует как пептидергический нейромедиатор, способный непосредственно вызывать расслабление гладких мышц ЖКТ.

Кишечные нейроны экспрессируют nNOS (NOS1), которая ассоциируется с мембранами варикозов эфферентных интрамуральных нервов [64]. Оксид азота, высвобождаемый нейронами, связывается с растворимой гуанилатциклазой в клетках с образованием цГМФ. цГМФ-зависимая протеинкиназа типа 1 (PKG1) является основным медиатором, но, возможно, не единственным путем, участвующим в цГМФ-опосредованных эффектах в гладких мышцах, согласно исследованиям делеции генов [173]. NOS1-положительные нейроны образуют тесные контакты с гладкомышечными

клетками, интерстициальными клетками Кахаля (ИКК) и PDGFR α -положительными клетками, и все эти клетки электрически связаны, формируют функциональный синцитий (синцитий SIP) [29]. Распределение NOS-положительных нейронов в пилорическом сфинктере изменяется при появлении воспалительной боли, что напрямую влияет на закрывающую и открывающую функции сфинктера и патофизиологические функции при нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта [140].

Уникальной структурой, на которой сходятся нервные и гуморальные влияния являются интерстициальные клетка Кахаля. Различают внутримышечные ИКК, которые локализуются в циркулярном или продольном слоях мышечной оболочки желудка и кишечника и играют ключевую роль в обеспечении кишечной нейротрансмиссии [29], а также PDGFR α -положительные клетки. В тонком кишечнике ИКК располагаются в межмышечном пространстве между двумя мышечными слоями и с помощью цитоплазматических отростков связаны с двумя нервными сплетениями - миэнтериальным сплетением Ауэрбаха и глубоким мышечным сплетением между циркулярными тонкими и толстыми слоями мышечной оболочки. Предполагают, что ИКК являются первичными клетками-пейсмекерами мышц желудка и тонкого кишечника, участвующими в генерации и распространении медленноволновой активности гладкомышечных клеток. Гистоархитектоника данных клеток такова, что они контактируют с вари кожами нервных волокон, содержащих нейромедиатор, и плазмолеммой гладких миоцитов, потому способны опосредовать кишечную нейротрансмиссию. Благодаря структурно-функциональному взаимодействию ИКК с гладкомышечными клетками посредством щелевых соединений формируется электрический синцитий, известный как SIP синцитий. Клетки SIP синцития иннервируются кишечными мотонейронами [29, 63], опосредующих свои эфферентные сигналы с помощью множества нейротрансмиттеров. Благодаря ИКК этих ответов в SIP синцитии интегрируются для выполнения сложных паттернов моторики желудочно-кишечного тракта.

В реализации вышеперечисленных функций клеток SIP главным участником являются ионы кальция (Ca^{2+}) [23]. В ИКК присутствуют специфические рецепторы нейромедиаторов, обеспечивающие функциональную связь этих клеток с соседними нейронами [62]. Так, в ИКК, выделенных из желудочно-кишечного тракта мышей, была обнаружена экспрессия мускариновых рецепторов ацетилхолина (M_2 и M_3) и рецепторов субстанции P [29]. Кроме того, пуринергический рецептор P2X (подтипы P2X2 и P2X5) был обнаружен с помощью иммуофлуоресценции в ICC кишечника морских свинок [14]. Было установлено, что брадикинин модулирует активность пейсмеккерных интерстициальных клеток активируя рецептор брадикинина B_2 за счет внешнего притока Ca^{2+} и внутреннего высвобождения Ca^{2+} механизмом, независимым от протеинкиназы C или циклооксигеназы [15]. Гистамин также модулирует активность пейсмеккерных клеток через H_1 рецептор-опосредованный путь регуляции внешнего притока Ca^{2+} и освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо [31]. В пейсмеккерных ИКК активен осцилляторный механизм $\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$ [32, 52], связанный с притоком Ca^{2+} посредством временного рецепторного потенциал-подобного канала 4 (TRP4) в кавеолах [48]. Вместе с тем пейсмеккерная активность находится под влиянием многих гормонов и медиаторов. Так, ацетилхолин и норадреналин усиливают осцилляторную активность ИКК. В то же время NO, напротив, способствует ее снижению [34]. В экспериментальных исследованиях была показана возможность избирательной модуляции пейсмеккерной активности блокаторами Ca^{2+} -каналов, а также ингибиторами кальцийсвязывающего белка кальмодулина.

Электрические медленные волны гладкомышечных клеток в различных областях желудочно-кишечного тракта, представляют собой суммацию медленных волн, генерируемых ИКК и проводимых к гладким миоцитам, а также ответов гладкомышечных клеток в виде Ca^{2+} -потенциала действия. Однако, Ca^{2+} -потенциалы действия активируются лишь при достижении критического уровня деполяризации в гладкомышечных клетках лишь

отдельных органов желудочно-кишечного тракта - тонкой и толстой кишки, а также в терминальной части антрального отдела и пилорического сфинктера, где имеются потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы [6]. Таким образом, активация каналов Ca^{2+} обеспечивает переключение между возбуждением и сокращением в мышечной оболочке. Роль ИКК в контроле моторной активности пилорического сфинктера до сих пор не раскрыта. Также остаются вопросы о взаимосвязи SIP синцития желудка и 12-перстной кишки, которая обеспечивает органоспецифические двигательные ритмы мышечной оболочки каждого органа. Таким образом, изучение литературных источников по проблеме гуморальной регуляции моторики пилорического сфинктера продемонстрировало острую потребность в ликвидации недостающих знаний физиологии мигрирующего моторного комплекса и патофизиологии дисмоторики желудочных сфинктеров.

1.3. Взаимодействие нервных и гуморальных механизмов контроля двигательной активности органов пищеварительной трубки.

Контроль продвижения пищи по желудочно-кишечному тракту осуществляется миогенной, нервной и гуморальной типами регуляции. Согласованная, координированная деятельность парасимпатического и симпатического звеньев нервной регуляции создает условия для нормальной перистальтики. В парасимпатической системе контроль осуществляется посредством блуждающего нерва, берущего начало в ядрах продолговатого мозга. Волокна парасимпатической нервной системы приходят к ганглиям межмышечного нервного сплетения желудка и кишечника, инициируют рецептивное и адаптивное расслабление желудка и закрытие пилорического сфинктера. В адренергической системе контроль осуществляется через симпатические волокна, берущие начало в центрах спинного мозга. В то же время двигательная активность может определяться самостоятельным функционированием межмышечного нервного сплетения, даже без участия вагусной регуляции [78]. Однако, несмотря на существование данных аксиоматичных положений, механизмы функционирования сфинктеров желудка и их молекулярная регуляция остаются задачей с многими неизвестными.

Циркулярный мышечный слой органов среднего отдела пищеварительной трубки находится под тоническим тормозным влиянием неадренергических тормозных нейронов [191]. Их воздействие в физиологических условиях препятствует достижению медленной волны критического уровня деполяризации, при котором происходит генерация потенциалов действия. Сократительная активность гладких мышц при этом отсутствует. Фармакологическая денервация кишечной мускулатуры тетродотоксином, устраняющая и тормозные, и возбуждающие нервные влияния, приводит к повышению возбудимости гладких миоцитов, в результате чего на каждой медленной волне возникают потенциалы действия,

сопровождающиеся фазными сокращениями гладких мышц []. Выявленный эффект тетродотоксина свидетельствует о преобладании в исходном состоянии тормозных влияний на гладкую мускулатуру органов ЖКТ.

Тонической ингибиторной импульсации противодействуют возбуждающие влияния с эффекторных холинергических нейронов; последние активируются в результате центрогенных и рефлекторных управляющих воздействий. Результат интеграции нейрогенных воздействий на гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта в каждом отдельном случае определяется соотношением тормозной (гиперполяризующей) и возбуждающей (деполяризующей) импульсации [52]. Интеграция нервных влияний находит свое выражение в определенном уровне деполяризации мембраны гладких миоцитов на максимуме медленной волны. Если деполяризация достигает критического уровня, то генерируется потенциал действия и возникает сокращение гладких мышц; в этом случае результатом нейрогенного воздействия будет инициация сократительного эффекта. Гормоны, воздействующие на гладкомышечные клетки одновременно с нейромедиаторами, увеличивают степень деполяризации миоцитов, в результате чего происходит усиление сократительного эффекта. Модулирующее воздействие биологически активных веществ, гиперполяризующих плазмолемму гладкомышечных клеток, проявляется, наоборот, ингибированием сокращения миоцитов. Так, простагландины изменяют проницаемость плазмолеммы для ионов Ca^{2+} и Na^+ [43, 134] участвуя таким образом в быстрой синаптической передаче сигналов между электрически возбудимыми клетками и активации ацетилхолиновых рецепторы в нервно-мышечном соединении, тем самым способствуют сокращению гладкомышечных клеток.

Известно участие симпатoadреналовой системы в регуляции моторной функции несфинктерных зон ЖКТ, которое проявляется в центральной модуляции активности холинергического нейронального контура энтеральной метасимпатической нервной системы [10]. Возможно также торможение

моторики желудочно-кишечного тракта в результате воздействия циркулирующих в крови катехоламинов на тормозные адренорецепторы самих гладких миоцитов.

Базисным механизмом, реализующимся на уровне энтеральной части метасимпатической нервной системы, является перистальтический рефлекс, который является результирующим функциональным ответом афферентных, эфферентных нейронов и интернейронов различной химической организации [51]. Раздражение механорецепторов, лежащих в стенке кишки, приводит к сокращению кругового слоя выше и к его расслаблению ниже места раздражения. Соответственно реакции циркулярного мышечного слоя рассматривают как компоненты перистальтического рефлекса - восходящий возбуждающий и нисходящий тормозный рефлексы [189]. Сокращение мышцы выше места раздражения может быть обусловлено активацией холинергических или устранением активности тормозных эффекторных нейронов. В то же время расслабление циркулярного мышечного слоя ниже места раздражения является результатом активации тормозных нейронов.

Однако, существуют представления о взаимоотношении тонуса различных слоев мышечной оболочки при раздражении: сокращение циркулярного слоя выше места раздражения сопровождается расслаблением, а расслабление циркулярного слоя ниже места раздражения - сокращением продольного слоя, т. е. между двумя слоями существуют реципрокные отношения [189]. Другие авторы предполагают, что мышца продольного слоя может сокращаться и независимо от циркулярного и одновременно с ним, что зависит от интралюминального давления в кишке – при снижении давления продольный слой сокращается независимо от циркулярного, а при повышении давления частота сокращений обоих слоев возрастает и сокращения становятся синхронизированными [80].

Несмотря на то что вопрос о взаимоотношении сокращений продольного и кругового мышечных слоев окончательно не решен, общепризнанным является факт участия нейропептидов метасимпатической нервной системы в

реализации перистальтического рефлекса. Из числа нейропептидов а данном процессе участвуют субстанция Р, холецистокинин, энкефалины и соматостатин.

Субстанция Р рассматривается в качестве нейромедиатора холинергического сокращения гладких мышц ЖКТ. Она способна оказывать прямое стимулирующее воздействие на миоциты при высвобождении из соответствующих энтеральных метасимпатических нейронов, активированных с их Н-холинорецепторов [211]. Вместе с тем не исключается возможность включения субстанции Р в перистальтический рефлекс в качестве модулятора, обуславливающего дополнительный выход ацетилхолина из окончаний холинергических нейронов.

Холецистокинин, являющийся сильным гуморальным стимулятором перистальтики, вызывает выделение ацетилхолина из нейронов миэнтерального сплетения [78, 147, 206]. Полагают, что он участвует в реализации перистальтического рефлекса в качестве медиатора нейронов, оказывающих стимулирующее воздействие на эффекторные холинергические нейроны.

Энкефалины и соматостатин оказывают на перистальтику тормозное действие. Считается, что эндогенные опиоидные пептиды (лей- и мет-энкефалины) включаются в перистальтический рефлекс, угнетая холинергическую передачу в межнейронных синапсах метасимпатической нервной системы [90]. Соматостатин свое угнетающее влияние на сократительную активность гладких мышц желудочно-кишечного тракта может реализовать, тормозя высвобождение ацетилхолина из холинергических нейронов, а также за счет активации тормозных интрамуральных метасимпатических нейронов [152, 159].

Из пептидов, содержащихся в эндокринных клетках желудочно-кишечного тракта и оказывающих свое воздействие на клетки-мишени эндокринным путем, в регуляции моторики могут принимать участие гастрин, холецистокинин и мотилин. Гастрин в дозах, субмаксимальных для активации

секреции HCl, вызывает усиление моторики антрального отдела желудка. При этом он оказывает непосредственное возбуждающее влияние на циркулярный слой; продольный слой активируется в результате действия на него ацетилхолина, освобождающегося из нервных окончаний под влиянием гастрина. На примере гастрина четко просматривается взаимосвязь нервных, гуморальных и местных факторов, формирующих условия для модуляции мигрирующего моторного комплекса желудка (рисунок. 1.1).

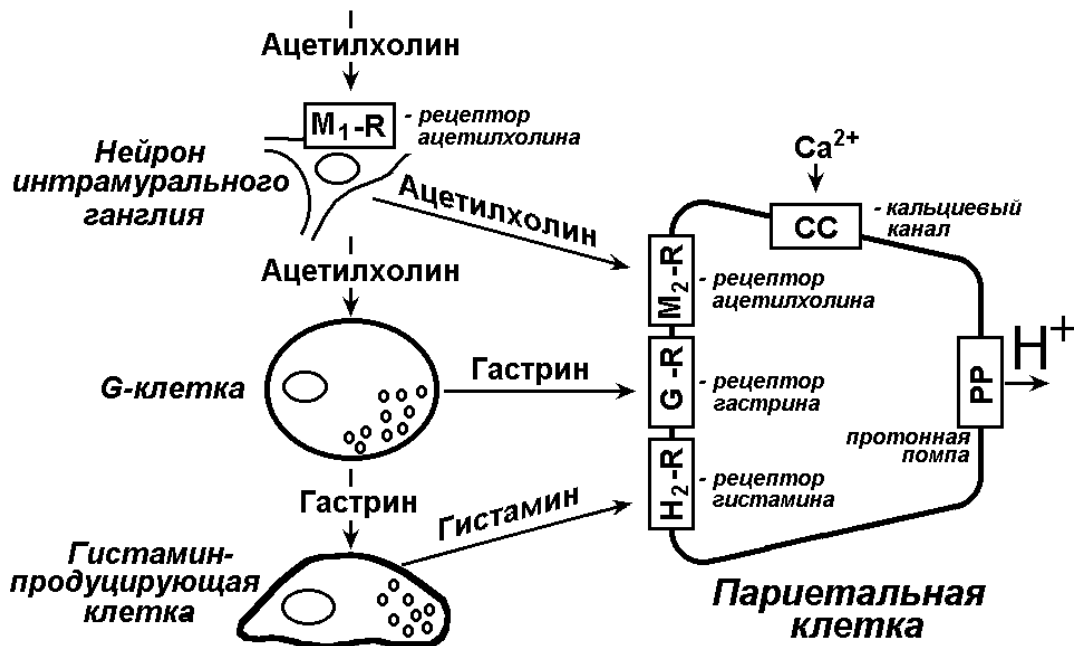


Рисунок 1.1. Схема взаимодействия между рецепторами ацетилхолина, гистамина и гастрина и их внутриклеточных эффектов на уровне париетальной клетки.

Благодаря сокращению мускулатуры желудка и открытию сфинктера привратника содержимое желудка поступает в двенадцатиперстную кишку отдельными небольшими порциями. Перейдя в двенадцатиперстную кишку, HCl, находящаяся в химусе, воздействует на хеморецепторы слизистой кишки, что приводит к рефлекторному закрытию пилорического сфинктера (запирательный пилорический рефлекс).

Серотонин играет важную роль в регуляции моторики ЖКТ, секреции соляной кислоты. Мишенями серотонина в ЖКТ являются:

- нервные окончания экстрамуральных нервов, обеспечивающих передачу сенсорной информации в центральной нервной системе. Усиление их стимуляции связывают с ощущениями тошноты и дискомфорта [83];

- проекции афферентов интрамуральных нервов в слизистой оболочке, формирующие прямые связи с ЕС-клетками, что обеспечивает включение защитных рефлексов [41, 199];

- афференты подслизистого интрамурального сплетения, которые инициируют перистальтику и секреторный рефлекс. Раздражение серотонином первичных афферентов вызывает активацию внутренних нейронов и стимуляцию перистальтического рефлекса [59];

- афференты интрамуральных нейронов в мышечной оболочке, которые инициируют выраженные сокращения. Серотонин, секретируемый нейронами межмышечного сплетения, регулирует быструю и медленную возбуждающую трансмиссию и вовлекается в регуляцию моторики ЖКТ [41, 80];

- холинергические нейроны (тела и эфференты) преимущественно межмышечного сплетения. Их стимуляция серотонином вызывает усиление нейромышечной холинергической передачи [59];

- гладкие миоциты мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочки [69];

- гладкие миоциты сосудов слизистой и подслизистой, реализующие вазоактивные свойства серотонина [59].

Стимуляция 5-HT₄ повышает освобождение ацетилхолина и таким образом усиливает амплитуду быстрой волны возбуждения и удлиняет синаптическую передачу [59]. 5-HT₄ также локализованы на мембранах терминалей эфферентных холинергических нервов [207], а активация данных рецепторов повышает освобождение ацетилхолина из нервных окончаний и стимулирует интрамуральные нейроны.

Таким образом, моторно-эвакуаторная функция ЖКТ регулируется симпатической, парасимпатической и энкефалинергической системами при участии желудочно-кишечных полипептидов, нейропептидов, биологически активных веществ. Все эти регулирующие элементы поддерживают равновесие между стимулирующими и ингибирующими воздействиями, что определяет тонус и сократительную активность гладких мышц ЖКТ. На конечном этапе сбалансированная работа гладких миоцитов зависит от внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Увеличение содержания Ca^{2+} ведет к сокращению, а снижение - к релаксации миоцита [72]. Активируется моторная функция холинергическими нервными волокнами. На мембране гладкомышечных клеток ЖКТ находится большое количество разных рецепторов, которые оказывают разнонаправленные эффекты: серотонин приводит к сокращению гладкой мускулатуры, а энкефалины и эндорфины - к расслаблению [35].

При нарушениях регуляции со стороны нервной и/или эндокринной систем моторика мышечной оболочки органов ЖКТ изменяется. Связанная с этими изменениями группа заболеваний получила название функциональных, что подчеркивает их вторичность и обратимость. В то же время длительно существующие функциональные нарушения моторики органов пищеварения рано или поздно приводят к их «органическим» изменениям. Так, функциональный гастроэзофагеальный рефлюкс может стать причиной рефлюкс-эзофгита (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), а синдром раздраженного кишечника - к развитию хронического колита [183]. Таким образом, благоприятное течение функциональных нарушений может сохраняться лишь на определенном временном промежутке, когда включаются адаптационные и компенсаторные механизмы. Все моторные нарушения пищеварительной трубки группируют следующим образом: (1) снижение/повышение пропульсивной активности, (2) снижение/повышение тонуса сфинктеров, (3) появление ретроградной моторики (рефлюкса), (4) возникновение градиента давлений в смежных отделах пищеварительного тракта.

1.4. Роль локальных факторов в контроле моторики органов пищеварения.

Локальные факторы, которые принимают участие в обеспечении нервной регуляции двигательной активности желудка и 12-перстной кишки, могут модулировать различные звенья рефлекторной дуги [190]:

- (1) афферентное звено (инфицированность *Helicobacter pylori*; наличие воспалительного процесса в слизистой оболочке органа);
- (2) эфферентное звено (пейсмейкерную активность ИКК).

В настоящее время исследователи особое внимание уделяют роли инфекционного агента - *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), в развитии желудочной дисмоторики, поскольку в 30–89% случаев гастриты, выявляемые при обследовании пациентов с моторно-эвакуаторными расстройствами, ассоциируются с данной инфекцией [119, 151]. Однако, как свидетельствуют результаты проведенных научных исследований, роль этой инфекции в развитии дисмоторики желудка еще нуждается в дальнейшем изучении ввиду противоречивости выводов [194]. Так, непосредственно проведенные исследования эвакуаторной функции желудка у пациентов с признаками диспепсии не выявили достоверной зависимости показателей моторики желудка и наличия *H.pylori* [74, 194]. Однако, *H. pylori* приводит к распространению воспаления в желудке, проявляющегося в виде роста активности и выраженности воспаления, фовеолярной гиперплазии, числа лимфоидных фолликулов легкой и средней степеней тяжести [11].

В иных работах указывается, что при ДГР *H. pylori* выявляется реже. У инфицированных пациентов отмечали обратную зависимость между частотой рефлюкса и количеством микроорганизмов. Было выдвинуто предположение, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, ДГР приводит «вытеснению» бактерий из слизистой оболочки желудка, что вызывает уменьшение активности гастрита, а затем и хронического воспаления [119]. При анализе вышесказанного авторы отмечают противоположность заключений: с одной

стороны, желчные кислоты вызывают воспалительные изменения [112], а с другой – уменьшают активность гастрита и хроническое воспаление путем вытеснения *H. pylori* [212].

Одним из факторов, определяющих степень обсеменности слизистой оболочки *H. pylori* является рН желудочного содержимого. Поскольку при ДГР происходит заброс дуоденального содержимого с более щелочной рН, то таким образом создаются благоприятные условия для выживания бактерий [44]. Очевидно, местные механизмы, индуцируемые хеморецепторами слизистой оболочки желудка, будут реагировать на защелачивание желудочного содержимого активацией секреции соляной кислоты (НСІ). Стимуляция секреции НСІ происходит под влиянием ацетилхолина, гастрина, гистамина и продуктов переваривания пищи (пептиды, аминокислоты).

Ацетилхолин, будучи медиатором парасимпатической нервной системы, высвобождается в стенке желудка в при стимуляции блуждающих нервов (в рефлекторную фазу желудочной секреции), а также при локальной стимуляции интрамуральных нервных сплетений (в желудочную фазу секреции). Ацетилхолин является средним по силе стимулятором продукции НСІ и сильным возбудителем высвобождения гастрина из G-клеток [70]. Кроме того, возбуждение блуждающих нервов повышает чувствительность париетальных клеток к воздействию гастрина и усиливает моторику желудка.

Полипептидный гормон гастрин, выделяется G-клетками пилорических желез и желез верхнего отдела тонкой кишки, стимулирует секрецию НСІ париетальными клетками и повышает их чувствительность к парасимпатической и другой нейральной стимуляции. Усиление секреции гастрина из G-клеток вызывают парасимпатическая стимуляция, белковая пища, пептиды, аминокислоты, кальций, механическое растяжение желудка и щелочное значение рН в его антральном отделе. Продукцию гастрина угнетают нейрогенные влияния (ингибиторные парасимпатические волокна), химические воздействия (смещение рН в кислую сторону в антральном отделе желудка), гормоны-антагонисты (гастрон, кальцитонин, соматостатин, глюкагон).

Мощным стимулятором секреции HCl является гистамин [169]. Эндогенный гистамин в желудке синтезируют и депонируют клетки слизистой оболочки (тучные, энтерохромаффинные, париетальные) [123]. Секреция, стимулированная гистамином, является результатом активации H₂-рецепторов на мембране париетальных клеток. Антагонисты H₂-рецепторов блокируют стимулирующее действие гистамина на желудочную секрецию. Известен также ингибирующий эффект гистамина на секрецию норадреналина из симпатических кишечных нервных окончаний [42] и ИКК тонкой кишки [114].

Антральный отдел желудка в зависимости от pH его содержимого регулирует продукцию HCl париетальными клетками. Выделяющийся из G-клеток гастрин стимулирует секрецию HCl, а ее избыток, вызывая закисление содержимого антрального отдела желудка и 12-перстной кишки, тормозит высвобождение гастрина. При интрагастральном pH менее 2,0 и интрадуоденальном pH ниже 2,5 высвобождение гастрина и секреция HCl прекращаются. По мере разбавления и нейтрализации HCl щелочным секретом пилорических желез при pH > 4,0 в желудке и pH > 6,0 в двенадцатиперстной кишке высвобождение гастрина и секреция HCl возобновляются. Данный феномен называют «антродуоденальный тормозной механизм» [65, 113].

Поступление кислого содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку стимулирует эндокринную функцию S-клеток. При pH < 4,5 секретин, высвобождающийся в тонкой кишке, тормозит секрецию HCl. При нейтрализации HCl щелочным секретом в полости 12-перстной кишки значение pH повышается, прекращается высвобождение секретина и возобновляется секреция HCl, что является отражением «секретинного тормозного механизма» [113].

Мощными ингибиторами секреции HCl являются соматостатин, вырабатываемый эндокринными D-клетками желудка и верхнего отдела тонкой кишки, а также ВИП, вырабатываемый D1-клетками желудка и кишечника.

Местная эфферентная регуляция моторики ЖКТ находится под контролем пейсмеккерных клеток - интерстициальных клеток Кахаля, которые выполняют функцию передачи сигнала с энтеральных нейронов на гладкомышечные клетки [171, 172,]. Эти клетки располагаются рядом с нервными сплетениями, около нервных окончаний (чаще безмиелиновых), вокруг сосудов, контактируя при этом своими длинными отростками с гладкомышечными, а также нервными клетками и их отростками [117].

Клетки Кахаля участвуют в проведении и усилении сигналов от возбуждающих холинергических и тормозных нитрергических моторных нейронов [50, 209], являются механорецепторами, экспрессирующими на своей мембране механочувствительные ионные каналы [40, 126]. ИКК выполняют несколько важных функций в желудочно-кишечном тракте, включая создание пейсмеккерной активности [128], нейротрансдукцию [174], и реакции на растяжение [217]. Электрическая активность ИКК передается другим клеткам мышечной оболочки через нексусы [117].

Скоординированные сокращения гладкомышечных клеток, которые лежат в основе паттернов моторики желудочно-кишечного тракта, таких как перистальтика, сегментация и тонус, являются результатом интегрированного поведения миоцитов и неконтрактильных интерстициальных клеток и дальнейшей регуляции кишечными мотонейронами и гормонами [124]. Два типа интерстициальных клеток, идентифицируемых антителами к c-Kit (интерстициальные клетки Кахаля) [115, 198] или рецептором фактора роста тромбоцитов-альфа (PDGFR α -позитивные клетки), а также связанные с ними с помощью нексусов гладкие миоциты формируют электрический синцитий. известный как синцитий SIP (т.е. SMC, ICC, PDGFR α +клетки) [67].

Таким образом, функциональная иннервация мышц ЖКТ включает клеточно-специфическую трансдукцию нейротрансмиттеров, высвобождаемых энтеральными мотонейронами, и интеграцию этих ответов в синцитий SIP для генерации сложных региональных моторных паттернов моторики желудочно-кишечного тракта.

1.5. Современные сведения о патогенезе дисмоторики органов желудочно-кишечного тракта.

Моторные программы привратника включают в себя:

- (1) рефлекс прямой связи, вызванные стимуляцией афферентов в теле и антральном отделе [34], и
- (2) рефлекс обратной связи, вызванные активацией сенсорных рецепторов в двенадцатиперстной кишке [34].

Рефлюкс-гастрит (щелочной рефлюкс-гастрит) рассматривается как своеобразная форма заболевания, связанная с забросом содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что оказывает постоянно повреждающее действие на слизистую оболочку желудка компонентами рефлюксата. В настоящее время определены несколько механизмов развития желчного рефлюкса, приводящего к патологическим изменениям слизистой оболочки желудка:

- (1) несостоятельность сфинктерного аппарата (пилорического и нижнего пищеводного сфинктера),
- (2) антродуоденальная дисмоторика,
- (3) ликвидация естественного антирефлюксного барьера после оперативных вмешательств на желудке [5].

Проявлением антродуоденальной дисмоторики является дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), клиническими признаками которого являются эпигастральная боль и дискомфорт, отрыжка воздухом, также является важной клинической проблемой. В целом наличие ДГР определяют у 70% пациентов с диспептическими жалобами [1]. В развитии ДГР, как и при развитии замедленной желудочной эвакуации, значительная роль принадлежит нарушениям антродуоденальной координации, которые рассматриваются во взаимосвязи с состоянием нитрергической регуляции и дисбалансом гастроинтестинальных гормонов [19, 164, 170]. В отношении физиологического значения ДГР сформировались несколько точек зрения.

Одни авторы, оценивая объем, продолжительность и регулярность ДГР, отрицают его патологический характер и рассматривают данное явление как адаптивный механизм улучшения эмульгирования жиров и сохранения активности панкреатических ферментов [146]. Другие авторы отводят ДГР роль фактора, регулирующего физиологическую желудочную секрецию путем стимулирующего влияния на гастриновые рецепторы [16]. Хотя, результаты работ других исследователей свидетельствуют об альтеративном действии повышенных концентраций гастрина, поскольку это способствует ослаблению моторной деятельности желудка и нарушению фаз сократительного цикла. Также неоднозначными являются высказывания о влиянии желчных кислот, попадающих в антральный отдел желудка при ДГР. Выявлена связь между степенью деструкции слизистого барьера, эрозирования слизистой оболочки желудка и развитием ее изъязвлений при повышенном содержании желчных кислот в желудке [162]. Другие исследования приводят доказательства ассоциации ДГР со структурной перестройкой эпителия слизистой оболочки желудка и развитием кишечной метаплазии, более высокой степенью колонизации тела желудка *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [20]. По данным российских ученых, на фоне ДГР любой степени выраженности чаще обнаруживают признаки антрального гастрита и эрозивные изменения [6].

В развитии ДГР наряду с антиперистальтическим механизмом участвует фактор повышения давления в 12-перстной кишке и следующее за ним развитие хронической дуоденальной непроходимости (ХДН) [17]. В течении синдрома ХДН различают три стадии: компенсированную (латентную), субкомпенсированную и декомпенсированную. При компенсированной стадии ХДН еще сохраняется замыкательная функция привратника. При субкомпенсированной стадии ХДН нарастает гипертензия в 12-перстной кишке, появляются антиперистальтические сокращения, возникает застой желчи и секрета поджелудочной железы. Двенадцатиперстная кишка постепенно расширяется, истощается ее нервно-мышечный аппарат, что приводит к расслаблению привратникового жома и забросу дуоденального

содержимого в желудок, развивается ДГР. Желудок расширяется, а в результате повреждения его слизистой оболочки желчными кислотами и лизолецитином формируется рефлюкс-гастрит. В стадии декомпенсации ХДН гипертензия и усиленная перистальтика 12-перстной кишки сменяются гипотонией и атонией, значительной ее дилатацией, что приводит к развитию порочного круга: содержимое 12-перстной кишки свободно перемещается через зияющий привратник в желудок и обратно. Длительный стаз в 12-перстной кишке приводит к инфицированию содержимого и обуславливает развитие уже хронического дуоденита с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки, появлением в ней эрозий и изъязвлений.

Другие исследователи основой нарушения моторики ЖКТ считают уменьшение числа пейсмеккерных ИКК (водителей ритма). Полагают, что клетки Кахаля межмышечного сплетения выступают в роли генераторов медленных импульсных волн в гладкомышечном слое. Клетки Кахаля миентерального сплетения задают волны пропульсивных сокращений кишечника при участии энтеральной нервной системы, способствуя передаче и усилению сигналов между нейронами и гладкими миоцитами [132].

Они генерируют медленные электрические волны наиболее высокой для всей тонкой кишки частоты. Однако также доказано, что любая зона ЖКТ является источником ритма для каудально расположенных сегментов или становится таковым в определенных условиях. Следует отметить, что всегда существует градиент как основного электрического ритма, так и ритмических сокращений гладких мышц желудочно-кишечного тракта по частоте и скорости проведения возбуждения в каудальном направлении (орально-анальный градиент). Благодаря наличию этого градиента содержимое ЖКТ медленно продвигается в каудальном направлении даже во время непропульсивной перистальтики.

Таким образом, патогенез ДГР является наименее изученным аспектом нарушений моторно-эвакуаторной функции полых органов пищеварительной системы, что предполагает проведение дальнейших исследований.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов и дизайн исследования.

Основную группу обследованных составили пациенты отделений гастроэнтерологии и терапии ДОКТМО (средней возраст $52,71 \pm 9,65$ лет), у которых критериями включения в исследование были наличие клинико-инструментальных признаков рефлюкс-гастрита, обусловленного дуоденогастральным рефлюксом, информированного согласия пациента на проведение исследования, отсутствие в анамнезе операций на ЖКТ и органах гепатобилиарной зоны. Объем выборки составил 164 пациента, что соответствует рекомендациям, полученным расчетным путем [3].

На основании результатов фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) были сформированы 1-я группа (пациенты с диффузным рефлюкс-гастритом, $n=79$, 48,17% случаев) и 2-я группа (пациенты с очаговым рефлюкс-гастритом, $n=85$, 51,83% случаев). Группу сравнения составили 30 пациентов (19 женщин и 11 мужчин сходного возраста) без жалоб гастроэнтерологического профиля), не имевших патологии желудочно-кишечного тракта в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами, которым была показана ФЭГДС в связи с заболеваниями, не связанными с ЖКТ.

Критериями исключения в основную и группу сравнения были: прием нестероидных противовоспалительных, гормональных и цитостатических препаратов в течение последних 6 месяцев, прием антибактериальных, антисекреторных препаратов в течение последнего месяца, подозрение на наличие хирургической патологии.

Распределение пациентов по полу и возрастному составу представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу

Пол	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
1-я группа (n=79)				
18-29 лет	-		2	2,53
30-45 лет	3	3,80	4	5,06
46-60 лет	15	18,99	42	53,16
61-69 лет	3	3,80	8	10,13
70 лет и старше	-		2	2,53
2-я группа (n=85)				
18-29 лет	4	4,7	5	5,88
30-45 лет	21	24,71	19	22,35
46-60 лет	5	5,88	22	25,88
61-69 лет	1	1,18	7	8,24
70 лет и старше	-		1	1,18
Группа сравнения (n=30)				
18-29 лет	-		-	
30-45 лет	6	20,00	3	10,00
46-60 лет	4	13,33	11	36,67
61-69 лет	1	3,33	5	16,67
70 лет и старше	-		-	

В 1-й группе (n=79) среди обследованных пациентов было 58 женщин (73,41%) и 21 мужчина (26,59%), отношение количества лиц женского и мужского пола составило 2,76. Во 2-й группе (n=85) также преобладали женщины. Женщин было 54 (63,53%), а мужчин – 31 (36,47%), при этом

отношение количества пациентов женского и мужского пола составило 1,74 (в группе сравнения – 1,72).

Исследование состояло из 3-х этапов (рисунок 2.1).

Общее количество обследованных пациентов – 164		
<i>Первый этап исследования</i>		
Фиброгастродуоденоскопия: (1) наличие дуоденогастрального рефлюкса, (2) степень распространенности воспалительного процесса, 1-я группа - пациенты с диффузным рефлюкс-гастритом (n=79); 2-я группа – пациенты с очаговым рефлюкс-гастритом (n=85)		
<i>Второй этап исследования</i>		
Группы	Надсегментарный компонент вегетативной нервной регуляции	Определяемые показатели
1-я - пациенты с диффузным рефлюкс-гастритом (n=79)	Выраженная парасимпатикотония (n=16, подгруппа 1впт)	Индекс Кердо, уровень белка в слюне после рефлекторной стимуляции, чувствительность серотониновых рецепторов
	Парасимпатикотония (n=57, подгруппа 1пт)	
	Нормотония (n=4, подгруппа 1нт)	
2-я - пациенты с очаговым рефлюкс-гастритом (n=85)	Нормотония (n=8, подгруппа 2нт)	Индекс Кердо, уровень белка в слюне после рефлекторной стимуляции, чувствительность серотониновых рецепторов
	Симпатикотония (n=69, подгруппа 2ст)	
	Выраженная симпатикотония (n=7, подгруппа 2вст)	
1-я 2-я	Сегментарный компонент вегетативной нервной регуляции	Изменение линейных размеров пилорического сфинктера при ФЭГДС в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны

<i>Третий этап исследования</i>			
Группы	Гуморальная и миогенная регуляция моторики пилорического сфинктера		Определяемые показатели
1-я 2-я	(1) уровень кислотности желудочного сока, (2) степень инфицированности <i>Helicobacter pylori</i> (3) чувствительность простагландиновых рецепторов	(1) Уровень ионизированного кальция в крови (2) функциональные эффекты блокаторов гистамина и вазоинтестинального пептида	Коэффициенты корреляции между показателями, отражающими нервные, гуморальные и миогенные механизмы регуляции моторики пилорического сфинктера

Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

На 1-м этапе у 164 пациентов при ФЭГДС устанавливали наличие дуоденогастрального рефлюкса, оценивали степень распространенности воспалительного процесса, что позволило дифференцировать пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом. На втором этапе исследования в каждой группе пациентов анализировали особенности надсегментарного компонента вегетативной нервной регуляции путем определения индекса Кердо, уровня белка в слюне после рефлекторной стимуляции, чувствительности серотониновых рецепторов, а также сегментарного компонента вегетативной нервной регуляции – путем оценки изменений линейных размеров пилорического сфинктера при ФЭГДС в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны.

На 3-м этапе исследования оценивали особенности гуморальной и миогенной регуляции моторики пилорического сфинктера, а также проведен корреляционный анализ между показателями, отражающими нервные, гуморальные и миогенные механизмы регуляции моторики пилорического сфинктера.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Клинико-инструментальные методы.

Клинико-инструментальное исследование проводили на момент госпитализации пациентов в стационар. При эндоскопическом исследовании у пациентов 1-й группы регистрировали гиперемию и диффузный отек слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. При ФЭГДС слизистая оболочка желудка пациентов 2-й группы характеризовалась преимущественно отеком и очаговой гиперемией антрального отдела (76,47% случаев, n=65) или сочетанием очаговой гиперемии в фундальном и антральном отделах желудка (23,52%, n=20) (рисунок 2.2). Всем больным проведена ФЭГДС с помощью видеогастроскопа Pentax EG-2790K.



а



б

Рисунок 2.2. Состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с диффузным (а) и очаговым (б) рефлюкс-гастритом. Фиброэзофагогастродуоденоскопия.

У пациентов при ФЭГДС производился забор желудочного содержимого для дальнейшего биохимического исследования. Внутрижелудочную рН-метрию осуществляли микропроцессорным ацидогастрометром «АГМ-03» (АГМ-МП-03-1 фирмы НПП «Исток-Система»). Исследование проводили утром, натощак. Измерение рН проводили в трех зонах органа: тело,

фундальный и антральный отдел. Согласно рекомендациям [9] урони рН в базальных условиях для тела желудка и его антрального отдела – различны. Так, для тела желудка выделяют состояния: нормацидность ($1,6 < \text{pH} < 2,0$), гиперацидность ($\text{pH} < 1,5$), гипоацидность ($2,1 < \text{pH} < 6,0$), анацидность ($\text{pH} > 6,0$). Для антрального отдела: компенсация ощелачивания ($\text{pH} > 5,0$), субкомпенсация ощелачивания ($2,0 < \text{pH} < 4,9$), декомпенсация ощелачивания ($\text{pH} < 2,0$).

Кроме оценки первичных показателей рН желудочного содержимого, согласно рекомендациям [6] проводили расчет «градиента ощелачивания», как выраженная в процентах разность значений антрального и фундального рН, отнесенная к рН тела желудка:

$$ГО = ([\text{pH антральный} - \text{pH фундальный}] / \text{pH тела}) \times 100 \%$$

Исследование состояния надсегментарного центра гипоталамуса и корковых представительств пищевого центра включало определение вегетативного тонуса (вегетативный индекс Кердо). Вегетативный индекс Кердо (ИК) позволяет оценить направленность и величину тонуса симпатического или парасимпатического отдела автономной нервной системы [12]. Для расчета ИК у всех пациентов в день поступления в стационар во второй половине дня после некоторого отдыха измеряли величины артериального давления и пульса. При регистрации показателей обследованные пациенты сидели на стуле, диастолическое давление и пульс измеряли на левой руке.

Индекс Кердо (ИК). Индекс Кердо рассчитывали по формуле:

$$ИК = 1 - (\text{ДАД} / \text{Пульс}) \times 100,$$

где: ИК – вегетативный индекс Кердо, ДАД – диастолическое давление [Мельникова]. В соответствии с состоянием вегетативной нервной (ВНС) системы выделяют 5 типов тонуса:

1) выраженная парасимпатикотония – преобладание парасимпатического тонуса, значения показателя > -31 ;

2) парасимпатикотония – промежуточное состояние между нормой и парасимпатическим тонусом, значения от -16 до -30 ;

3) норма – уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний, значения от -15 до $+15$;

4) симпатикотония – промежуточное состояние между нормой и симпатическим тонусом – от $+16$ до $+30$;

5) выраженная симпатикотония – преобладание симпатического тонуса, значения показателя $> +31$ [12].

Положительное значение свидетельствует о преобладании симпатических влияний, отрицательное – парасимпатических влияний. Симпатикотония характеризуется преобладанием процессов диссимиляции, экстравертированностью, большей активностью, т. е. эрготропией. При парасимпатикотонии отмечаются процессы ассимиляции, снижение активности, интровертированность, т. е. трофотропия.

Моторно-эвакуаторную деятельность пилорического сфинктера оценивали при ФЭГДС путем измерения линейных размеров его внутреннего диаметра в фазу тонического сокращения и при прохождении перистальтических волн в течение 180 с. Изменение диаметра (Δd) пилорического сфинктера в течение данных фаз мигрирующего моторного комплекса отражает уровень его функционирования и состояние сегментарного отдела вегетативной регуляции. Линейные размеры внутреннего отверстия пилорического сфинктера оценивали путем сравнения со стандартным размером раскрытой биопсийной цапки (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3. Сравнительные размеры раскрытой биопсийной цапки эндоскопа и внутреннего диаметра пилорического сфинктера у пациента контрольной группы.

В остром диагностическом фармакологическом тесте исследовали моторную активность пилорического сфинктера у пациентов в ходе выполнения ФЭГДС для оценки патогенетической роли модуляторов парасимпатических влияний (гистамина и вазоактивного кишечного пептида) [18] в виде пробы с препаратами «Дезал» (5 мг) или «Тримедат» (100 мг). Показатель Δd оценивали до и спустя 12 ч после однократного приема соответственно лекарственного препарата.

2.2.2. Цитологические исследования *in vitro*.

Цитологический метод исследования использовали для оценки изменений степени агрегации тромбоцитов в тестах *in vitro* после инкубации с лигандами серотониновых рецепторов, простагландиновых рецепторов.

Для исследований *in vitro* кровь забирали у пациентов натощак в 8 ч утра (после 14-часового голодания) из локтевой вены с использованием одноразовых вакуумных систем типа «Vacutainer». Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы использовали пробирки, содержащие в качестве консерванта К2-ЭДТА. После забора кровь центрифугировали в течение 30 мин. на рефрижераторной центрифуге «К-23» (Германия) при 1500 g и температуре +4°C.

Измерение степени агрегации тромбоцитов в тестах *in vitro* при инкубации обогащенной тромбоцитами плазмы с различными дозами (1, 5 и 10 мкМ) агонистов серотониновых (серотонина адипинат) и простагландиновых рецепторов (ПГЕ₂) проводили на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФк-02–«НПП-ТМ» БиАн [22].

В контрольной серии исследований в суспензию тромбоцитов добавляли физиологический раствор для оценки спонтанной агрегации. Инкубацию проводили в течение 4-6 минут при температуре 37°C.

2.2.3. Биохимические методы исследования.

Учитывая тот факт, что вегетативная нервная система является основным регулятором секреторных функций слюнных желёз и, в конечном итоге, белкового состава слюны (рисунок 2.4), оценку вегетативной реактивности проводили путем анализа изменений состава слюны после рефлекторного раздражения. Перед забором слюны пациентам было рекомендовано полоскать рот 10 мл дистиллированной воды в течение 30 секунд, чтобы очистить и увлажнить слизистую оболочку ротовой полости. После 10 минут отдыха начался сбор слюны. Между каждым взятием проб пациенты отдыхали в течение 15 минут, чтобы нейтрализовать слюноотделение. У обследуемых пациентов при пассивном слюноотделении ротовую жидкость (базальная слюна) собирали в стерильную полипропиленовую пробирку на 5 мл с плотно закрывающейся крышкой не ранее чем через 2 часа после приема пищи. Стимулированную слюну у пациентов получали аналогичным способом после нанесения на боковые стороны языка с интервалами 30 секунд с помощью стерильного ватного тампона стерильного 2%-ного водного раствора лимонной кислоты (до 300 мкл).

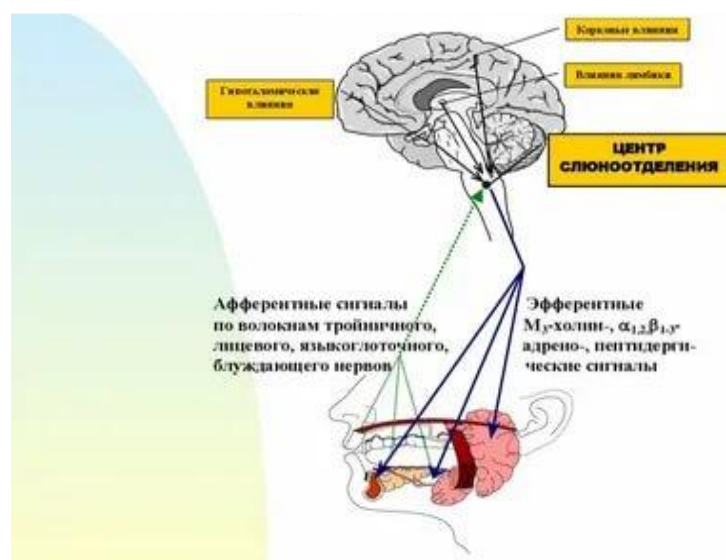


Рисунок. 2.4. Схема вегетативной регуляции слюноотделения.

В полученных пробах слюны определяли концентрацию белков с помощью биуретового метода [7]. К 1 мл слюны добавляли 4 мл биуретового реактива. Пробы перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 30 мин, после чего фотометрировали при 540 нм. По полученным результатам строили калибровочный график зависимости оптической плотности раствора D^{540} от концентрации белка.

Степень инфицированности *Helicobacter pylori* оценивали по результатам стандартного быстрого уреазного теста, чувствительность которого составляет 91%, специфичность — 100%. Тест выполняли во время ФЭГДС. Биоптаты слизистой оболочки в теле, фундальном и антральном отделах желудка помещали в среду, содержащую мочевины и феноловый красный (индикатор). Полученные биоптаты помещали в специальные ячейки со стандартными растворами. Появление малинового окрашивания теста свидетельствовало о наличии в биоптате микробных тел *Helicobacter pylori*.

Степень инфицирования биоптатов бактериями определяли полуколичественным методом по времени изменения окраски теста [20]:

- (1) значительное инфицирование слизистой оболочки НР (+++) - малиновая окраска теста появляется в течение 1 часа от начала исследования
- (2) умеренное инфицирование слизистой оболочки НР (++) - окраска индикатора изменяется через 2–3 часа
- (3) незначительное инфицирование слизистой оболочки НР (+) - малиновое окрашивание теста появляется к концу суток.

Измерение уровня iCa^{2+} производилось с помощью ион-селективного электрода методом прямой потенциометрии (ABL800 Flex, «Радиометр Медикал АпС», Дания). Пациент до исследования не принимал пищу в течение 12 часов, исключал физическое и эмоциональное перенапряжение за 30 минут до исследования.

2.2.4. Статистические методы обработки полученных результатов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере Pentium-III в среде Windows-XP с использованием пакета статистической программы MedStat путем расчета средней арифметической признака (M) или ее медианы (Me) и соответствующей стандартной погрешности (m) [3]. Достоверность межгрупповых различий средних значений оценивалась по t -критерию Стьюдента в случаях нормального распределения вероятностей величин и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни в случаях распределения, отличающегося от нормального. Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями использовался корреляционный анализ по Пирсону (с вычислением коэффициента корреляции r и оценкой его значимости p). Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

3.1. Сравнительная оценка вегетативного тонуса

Для оценки количественного соотношения симпатических и парасимпатических проявлений предлагается ряд расчетных показателей, например вегетативный индекс Кердо (ИК). Согласно данным литературы, значения ИК отражают наличие пяти вариантов тонуса ВНС:

- 1) выраженная парасимпатикотония – преобладание парасимпатического тонуса, значения ИК > -31 ;
- 2) парасимпатикотония – состояние между нормой и парасимпатическим тонусом, значения ИК от -16 до -30 ;
- 3) норма – уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний, значения ИК от -15 до $+15$;
- 4) симпатикотония – состояние между нормой и симпатическим тонусом, значения ИК от $+16$ до $+30$;
- 5) выраженная симпатикотония – преобладание симпатического тонуса, значения ИК $> +31$ [12].

Характеристика надсегментарного вегетативного аппарата у обследованных лиц контрольной группы, полученная при измерении диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), отражена в таблице 3.1. При расчете значений ИК в контрольной группе установили, что в 60% случаев они составили $3,6 \pm 1,5$ (95% ДИ 2,0–5,4), а у 40% были отрицательными $-5,2 \pm 2,4$ (95% ДИ $-3,1$ – $-7,8$), в среднем по группе $-1,7$, что свидетельствовало о равновесии влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Таблица 3.1 - Характеристики сердечно-сосудистой системы у обследованных пациентов

Показатель	Мужчины, n=11		Женщины, n=19	
	М	m	М	m
ДАД (мм.рт.ст)	71,85	9,11	75,22	10,18
ЧСС (уд/мин)	68,31	7,36	77,90	9,74

При этом у всех мужчин и 7 женщин имели место отрицательные значения ИК, свидетельствующие о незначительном преобладании парасимпатического тонуса. У остальных женщин значения ИК были положительные и подтверждали сдвиг в сторону симпатикотонии, однако абсолютные значения ИК у всех контрольных лиц не превышали норму.

У пациентов 1-й группы с диффузным рефлюкс-гастритом у 92% обследованных выявили изменения вегетативного тонуса, свидетельствующие о преобладании парасимпатикотонии – средние групповые значения ИК составили $-37,8 \pm 5,1$ (95% ДИ $-32,4 -44,2$) (рисунок 3.1). Однако, следует отметить различное распределение пациентов с выраженной парасимпатикотонией, парасимпатикотонией и нормотонией в группе (таблица 3.2). Средние значения ИК у пациентов 1-й группы с выраженной парасимпатикотонией составили $-42,6 \pm 4,1$ ед (n=16), с парасимпатикотонией - $-28,8 \pm 4,9$ ед (n=57), а у нормотоников $-5,0 \pm 1,8$ ед (n=4) (рисунок 3.2). Ввиду малого количества пациентов 1-й группы с вегетативным нормотонусом (n=4), на дальнейших этапах исследования нами оценивались показатели 75 пациентов с состоянием выраженной парасипатикотонии и парасимпатикотонии. Качественный анализ вегетативного тонуса в группе среди мужчин и женщин позволил выявить наибольшую частоту парасимпатикотонии и выраженной парасимпатикотонии у мужчин и женщин в возрасте 46-60 лет (см. таблица 3.2). Частота парасимпатикотонии в разных возрастных группах мужчин имела вид 46-60 лет = 61-69 лет > 18-35 лет, а у женщин - 46-60 лет > 61-69 лет > 18-35 лет.

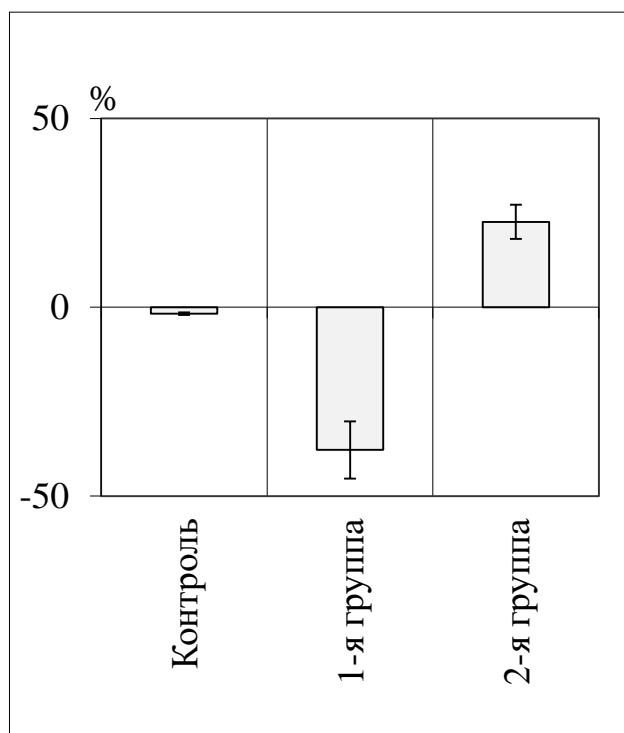


Рисунок 3.1. Средние значения вегетативного индекса Кердо у пациентов с диффузным (1-я группа) и очаговым (2-я группа) рефлюкс-гастритом.

Таблица 3.2 - Распределение пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом (в %) по вариантам вегетативного тонуса

Варианты тонуса	18-45 лет		46-60 лет		61-69 лет	
	М (n=3)	Ж (n=6)	М (n=15)	Ж (n=42)	М (n=3)	Ж (n=8)
Выраженная парасимпатикотония	-	-	15,19	2,53	-	2,53
Парасимпатикотония	2,53	3,8	3,8	50,63	3,8	7,6
Нормотония	1,26	3,8	-	-	-	-
Симпатикотония	-	-	-	-	-	-
Выраженная симпатикотония	-	-	-	-	-	-

Примечание. Здесь и в таблице 3.3: М – мужчины, Ж – женщины.

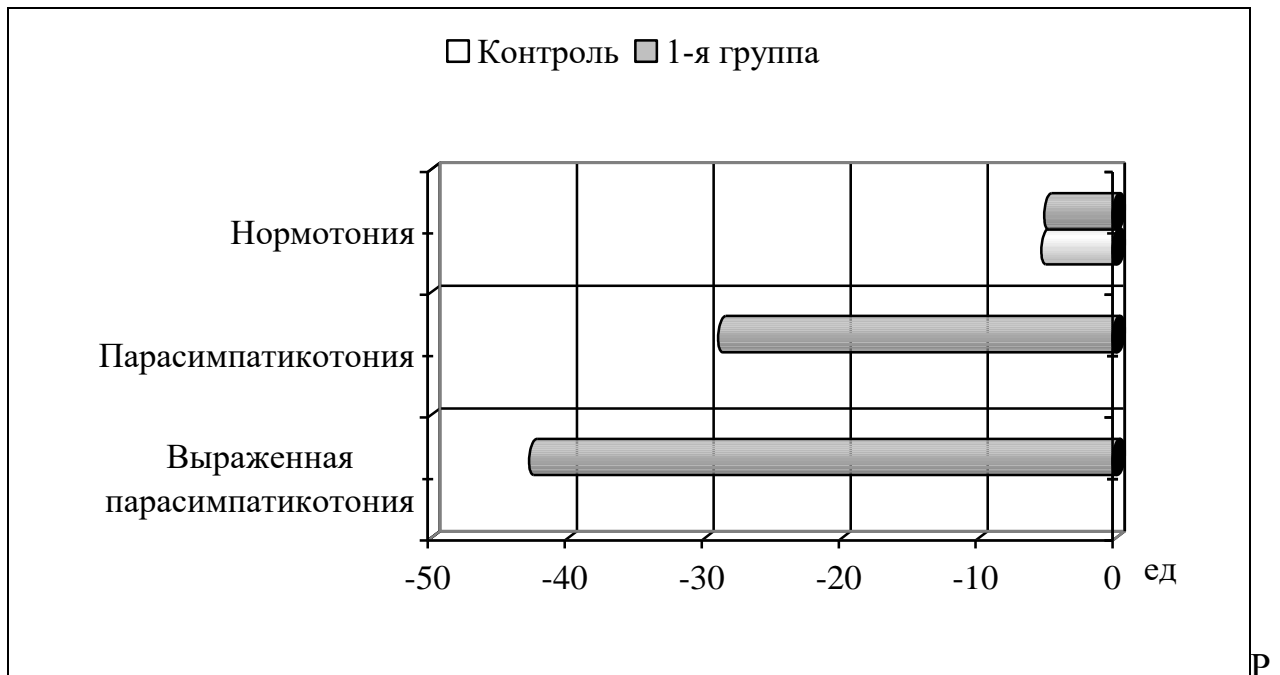
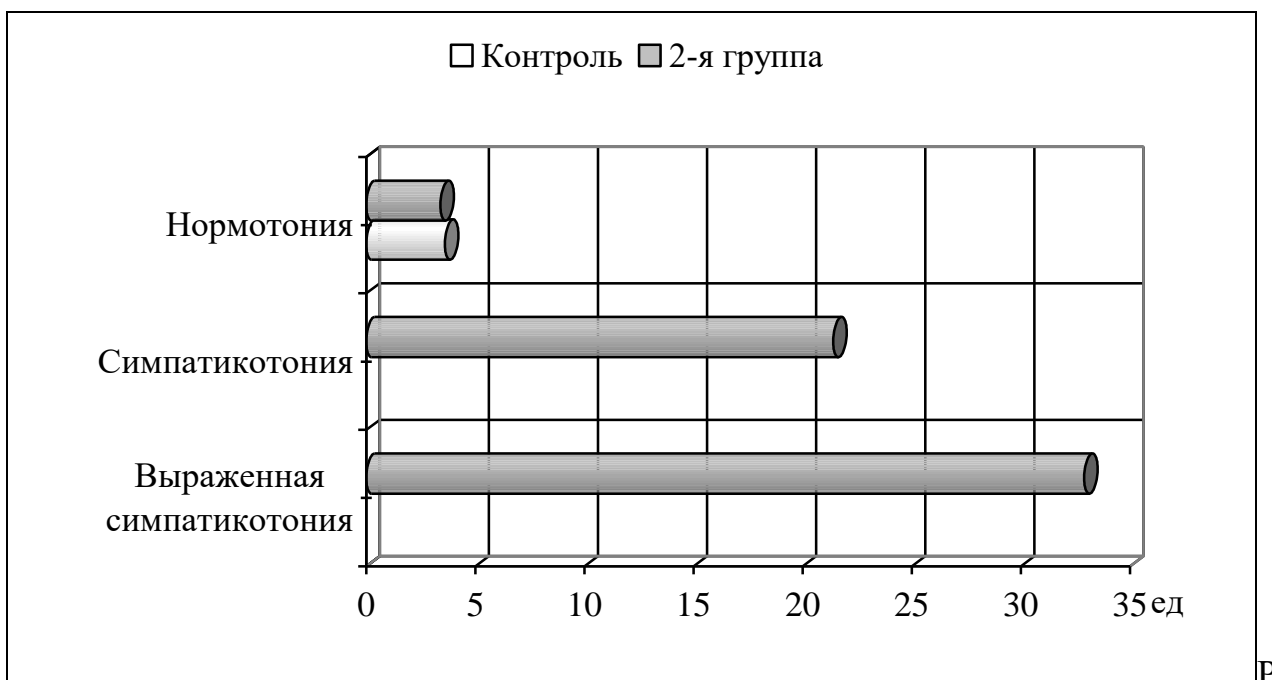


Рисунок 3.2. Средние значения индекса Кердо у пациентов 1-й группы с различными вариантами вегетативного тонуса.

Во 2-й группе в 96,2% случаев доминировала симпатическая направленность вегетативных расстройств в виде симпатикотонии и выраженной симпатикотонии, что подтверждали средние значения ИК в группе $22,6 \pm 3,5$ (95% ДИ 18,5-29,1). Средние значения ИК у пациентов данной группы с выраженной симпатикотонией составили $32,9 \pm 4,7$ ед ($n=7$), с симпатикотонией $21,4 \pm 3,3$ ед ($n=69$), а с нормотонией $3,4 \pm 0,9$ ед ($n=8$) (рисунок 3.3). Пациенты данной группы по полу и возрасту распределились следующим образом (таблица 3.3). Частота симпатикотонии в разных возрастных группах мужчин и женщин имела вид 18-35 лет > 46-60 лет > 61-69 лет.

Таким образом, выявленные нами различные особенности вегетативного тонуса у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом, вызванным дуоденогастральным рефлюксом, могут отражать модулирующую роль вегетативной нервной системы на характер воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.



исунок 3.3. Средние значения индекса Кердо у пациентов 2-й группы с различными вариантами вегетативного тонуса

Таблица 3.3 - Распределение пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом (в %) по вариантам вегетативного тонуса

Варианты тонуса	18-45 лет		46-60 лет		61-69 лет	
	М (n=25)	Ж (n=24)	М (n=5)	Ж (n=22)	М (n=1)	Ж (n=7)
Выраженная парасимпатикотония	-	-	-	-	-	-
Парасимпатикотония	-	-	-	-	-	-
Нормотония	4,71		1,17	-	-	3,53
Симпатикотония	24,70	25,88	4,71	20,00	1,17	4,71
Выраженная симпатикотония	-	2,35	-	5,88	-	-

Поскольку у обследованных пациентов диагностирован ДГР и обусловленный им рефлюкс-гастрит, то очевидно, что любые воспалительные реакции в слизистой оболочке желудка могут изменять свойства афферентного звена вегетативной регуляции тонуса и моторики мышечной оболочки органа, а также рефлексогенных зон его сфинктеров. Действительно, в литературе имеются сведения о влиянии вегетативной нервной системы на эффективность иммунного реагирования в ответ на *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), что авторы связывают с обострением хронического гастрита [57, 86]. [95] считают, что «ваготония» способствует усилению агрессивных процессов, обусловленных повышением кислотности желудочного сока, а «симпатикотония» – нарушению микроциркуляции, снижению секреции слизи и бикарбонатов. Известно, что закрытие пилорического сфинктера возникает при раздражении рецепторов соответствующей рефлексогенной зоны при участии энтеральной нервной системы. Раскрытие сфинктера происходит в результате угнетения энтеральной нервной системы и распространения возбуждения на расположенные выше центры нервной системы или физиологически активными веществами [105]. Кроме того, модулирующее влияние на вегетативный статус может оказывать серотонинергическая система. Доказано, что стимуляция 5-HT₄ повышает освобождение ацетилхолина и таким образом усиливает амплитуду быстрой волны возбуждения и удлиняет синаптическую передачу [11]. 5-HT₄ также локализованы на терминалях афферентных нервов, секретирующих ацетилхолин, тем самым их активация после взаимодействия с лигандом может повысить освобождение нейромедиатора из варикозов нервных окончаний и стимулировать интрамуральные нейроны энтеральной системы.

3.2. Особенности вегетативной реактивности

В основу исследований вегетативной реактивности положено определение изменений вегетативных показателей в ответ на раздражение со стороны окружающей или внутренней среды. Каждый отдел ВНС содержит также висцеральные афферентные волокна, сигналы по которым поступают в центральную нервную систему, запускают безусловные рефлексы и изменение функциональных свойств иннервируемых органов. Как известно, слюнные железы имеют богатую вегетативную иннервацию [7, 13]. Известно, что ацетилхолин, выделяющийся при раздражении парасимпатических волокон, иннервирующих слюнные железы, приводит к отделению большого количества жидкой слюны, которая содержит много солей и мало органических веществ. Норадреналин, выделяющийся при раздражении симпатических волокон, вызывает отделение небольшого количества густой, вязкой слюны, которая содержит мало солей и много органических веществ. Поэтому логично предполагать, что ВНС является основным регулятором функций слюнных желез и, в конечном итоге, белкового состава слюны. Вызванная безусловным раздражителем слюновыделительная реакция является соматовегетативным рефлексом, в формировании которого участвуют все уровни регуляции ВНС, а эффекторным органом являются слюнные железы.

Выполненная нами оценка вегетативной реактивности по изменению белкового состава базальной и стимулированной слюны, секретлируемой после раздражения механорецепторов языка, позволила выявить изменение содержания в ней белка. Последнее было обусловлено увеличением удельного веса жидкого (водного) компонента слюны в результате активации парасимпатического отдела ВНС. Так, в контрольной группе уровень белка в базальной слюне составил $3,75 \pm 0,26$ г/л, что находится в пределах референсного периода для данного лабораторного показателя (1,4–6,4 г/л) [7]. После рефлекторной стимуляции содержание белка в слюне лиц контрольной группы снизилось на $39,47 \pm 2,11\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с базальными

условиями и составило $2,27 \pm 0,33$ г/л (таблица 3.4). Поскольку данная рефлекторная реакция слюнных желез обеспечивается в основном парасимпатическими влияниями, то выявленное уменьшение содержания белка в стимулированной слюне можно считать отражением реактивности вагусных влияний, повышающих уровень жидкостного (водного) компонента в секрете.

У обследованных пациентов 1-й группы средний базальный уровень содержания белка в слюне незначительно отличался от такового в контроле и составил $3,39 \pm 0,20$ г/л (меньше на $9,60 \pm 0,11\%$, $p < 0,01$). Тем не менее, у пациентов 1-й группы с различными вариантами вегетативного тонуса проявились значимые различия состава базальной слюны. Так, у пациентов с выраженной парасимпатикотонией показатель был меньше контрольного на $19,47\%$ ($p < 0,05$) и составил $3,02 \pm 0,15$ г/л. Аналогичную степень снижения уровня белка в слюне продемонстрировали пациенты 1-й группы с парасимпатикотонией – содержание белка было меньше $17,07 \pm 0,12\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и составило $3,11 \pm 0,16$ г/л ($p > 0,05$). У пациентов с нормотонией показатель практически не отличался от контрольного.

Уровень белка в слюне после рефлекторного теста в среднем по 1-й группе снижался на $67,22 \pm 3,08\%$ по сравнению с базальным ($p < 0,05$), однако имели место специфические особенности состава стимулированной слюны у лиц с различными вариантами вегетативного тонуса (таблица 3.4, рисунок 3.4). Сходным с контрольным снижением содержания белка отреагировали на рефлекторную стимуляцию пациенты нормотоники – показатель снизился на $42,30 \pm 2,05\%$ ($p < 0,05$). Пациенты с нормальной и выраженной парасимпатикотонией продемонстрировали уменьшение уровня белка в стимулированной слюне на $67,20 \pm 1,83\%$ и $70,61 \pm 2,04\%$ соответственно по сравнению с базальной ($p < 0,001$). При этом по сравнению со стимулированной слюной в контроле показатели были ниже: выраженная парасимпатикотония – на $60,80\%$ ($p < 0,001$), парасимпатикотония – на $55,06\%$ ($p < 0,001$), нормотония – на $3,52\%$ ($p > 0,05$).

Таким образом, уровень белка в базальной и стимулированной слюне достоверно отличается от контроля только у пациентов с выраженной парасимпатикотонией и парасимпатикотонией, тогда как у нормотоников показатели сходны с контрольными. Учитывая выявленный факт состояния вегетативной реактивности у пациентов 1-й группы, в дальнейшем оценку гуморальной и миогенной регуляции осуществляли у пациентов с измененным вегетативным тонусом.

Данные изменения вегетативного тонуса у пациентов 1-й группы можно трактовать как парасимпатикотонию в сочетании с парасимпатическим типом реактивности, что соответствует 4-му функциональному классу, а у пациентов 2-й группы – как выраженную симпатикотонию с ареактивностью парасимпатического звена [12]. Предполагается, что несколько парасимпатических нейронов конвергирует на один экзокриноцит. Основным нейромедиатором парасимпатического сигнала к сероцитам слюнных желез является ацетилхолин [13]. Другим важным нейромедиатором парасимпатических импульсов, рецепторы к которому располагаются в основном на плазмолемме мукоцитов, является вазоактивный кишечный пептид (ВИП) [109, 195].

Таблица 3.4 - Содержание белка в слюне при пассивном и стимулированном слюноотделении у пациентов 1-й группы, $M \pm m$ (г/л)

Обследованные пациенты	Контрольная группа	Выраженная парасимпатикотония	Парасимпатикотония	Нормотония
Базальная слюна	3,75±0,26	3,02±0,15 °°	3,11±0,16 °°	3,80±0,22
Стимулированная слюна	2,27±0,33	0,89±0,07 °°° ***	1,02±0,05 °°° ***	2,19±0,10

Примечание: достоверность значений по сравнению с контролем ° - $p < 0,01$, °° - $p < 0,05$, °°° - $p < 0,001$; по сравнению с базальной слюной * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

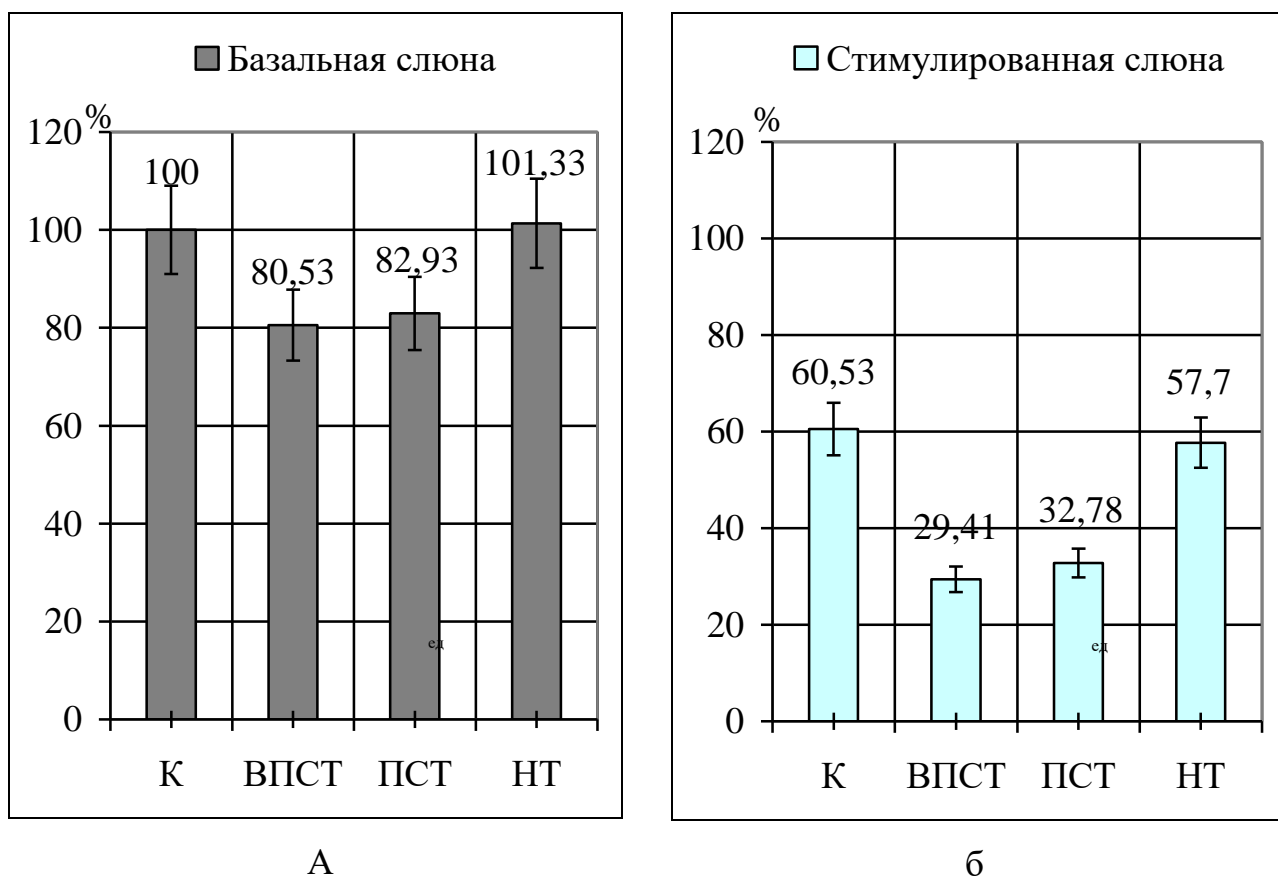


Рисунок 3.4. Уровень белка в базальной (а) и стимулированной (б) слюне у пациентов 1-й группы с различными вариантами вегетативного тонуса.

Примечание: К - контрольная группа, ВПСТ - выраженная парасимпатикотония, ПСТ - парасимпатикотония, НТ - нормотония.

В среднем по 2-й группе уровень белка в базальной слюне превышал таковой в контроле на $13,62 \pm 5,84\%$ ($p < 0,05$) и составил $4,26 \pm 0,39$ г/л. Анализ содержания белка в слюне пациентов 2-й группы согласно выявленным вариантам вегетативного тонуса показал сходно повышенный показатель у пациентов с симпатотонией и выраженной симпатотонией, тогда как у нормотоников достоверной разницы не установили (таблица 3.5). При симпатотонии концентрация белка в базальной слюне составила $4,34 \pm 0,21$ г/л и превысила таковую в контрольной группе на $15,73 \pm 0,87\%$ (рисунок 3.5). Сходную разницу значений показателя регистрировали и у пациентов с выраженной

симпатикотонией – прирост составил $23,20 \pm 2,04\%$ по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Вагусные влияния не вносили значительного вклада в реактивность ВНС У пациентов 2-й группы, что проявлялось недостоверным снижением содержанием белка в стимулированной слюне в среднем по группе на $5,79 \pm 1,30\%$ по сравнению с базальной (против $39,47 \pm 1,84\%$ в контроле, $p > 0,05$). При выраженной симпатотонии и симпатотонии уровень белка снижался на $4,34\%$ и $5,79\%$ соответственно по сравнению с базальной секрецией ($p > 0,05$). Лишь у нормотоников концентрация белкового компонента после рефлекторной стимуляции достоверно снизилась на $27,67 \pm 1,44\%$ (в контроле на $39,47\%$).

Таким образом, при нормотоническом варианте вегетативной регуляции у пациентов 2-й группы имели место сходные с контролем показатели содержания белка в базальной и стимулированной слюне. При измененных вариантах вегетативной регуляции достоверные различия касались базального уровня белка при выраженной симпатикотонии и симпатикотонии, тогда как в стимулированной слюне значимых изменений концентрации белкового компонента не выявили.

Таблица 3.5 - Содержание белка в слюне при пассивном и стимулированном слюноотделении у пациентов 2-й группы, $M \pm m$ (г/л)

Обследованные пациенты	Контрольная группа	Выраженная симпатикотония	Симпатикотония	Нормотония
Базальная слюна	$3,75 \pm 0,26$	$4,62 \pm 0,39$ °°	$4,34 \pm 0,21$ °°	$3,89 \pm 0,31$
Стимулированная слюна	$2,27 \pm 0,33$	$4,42 \pm 0,25$ °°°	$4,09 \pm 0,23$ °°°	$2,51 \pm 0,16$ *

Примечание: достоверность значений по сравнению с контролем ° - $p < 0,01$, °° - $p < 0,05$, °°° - $p < 0,001$; по сравнению с базальной слюной * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

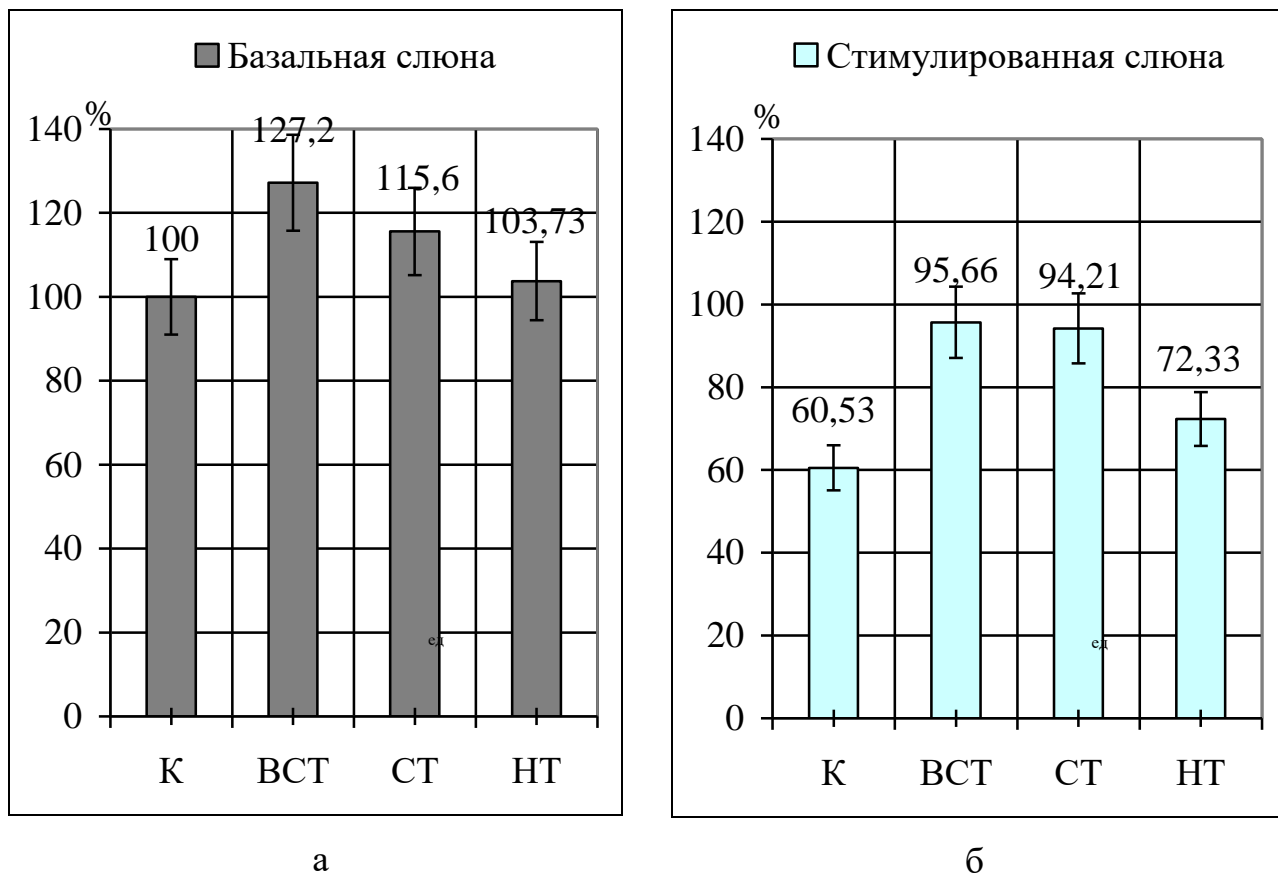


Рисунок 3.5. Уровень белка в базальной (а) и стимулированной (б) слюне у пациентов 2-й группы с различными вариантами вегетативного тонуса.

Примечание: К - контрольная группа, ВСТ - выраженная симпатикотония, СТ - симпатикотония, НТ - нормотония.

Различия межгрупповой рефлексорной реакции слюнных желез (контрольная группа, 1-я и 2-я группа), опосредованных вегетативной иннервацией, в виде степени снижения содержания белка в слюне представлены на рисунке 3.6.

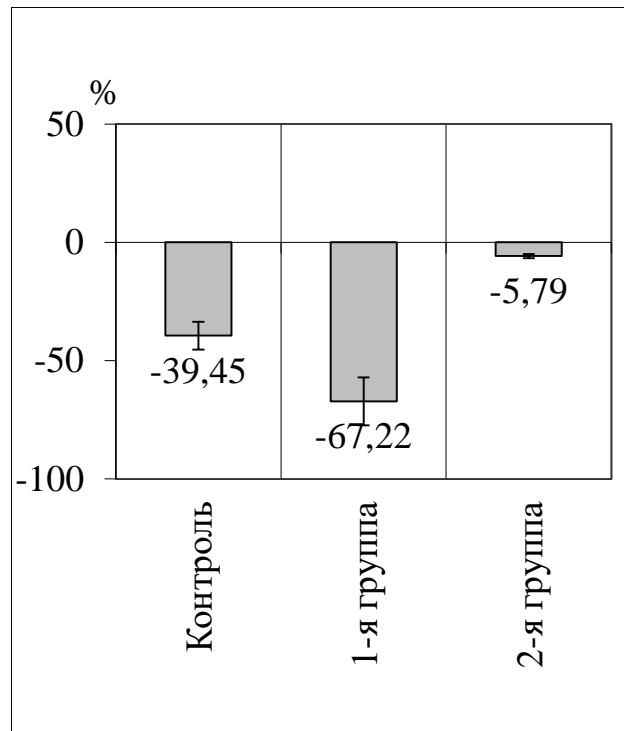


Рисунок 3.6. Степень снижения содержания белка в слюне после рефлекторной стимуляции у пациентов 1-й и 2-й группы (в % по сравнению с базальной).

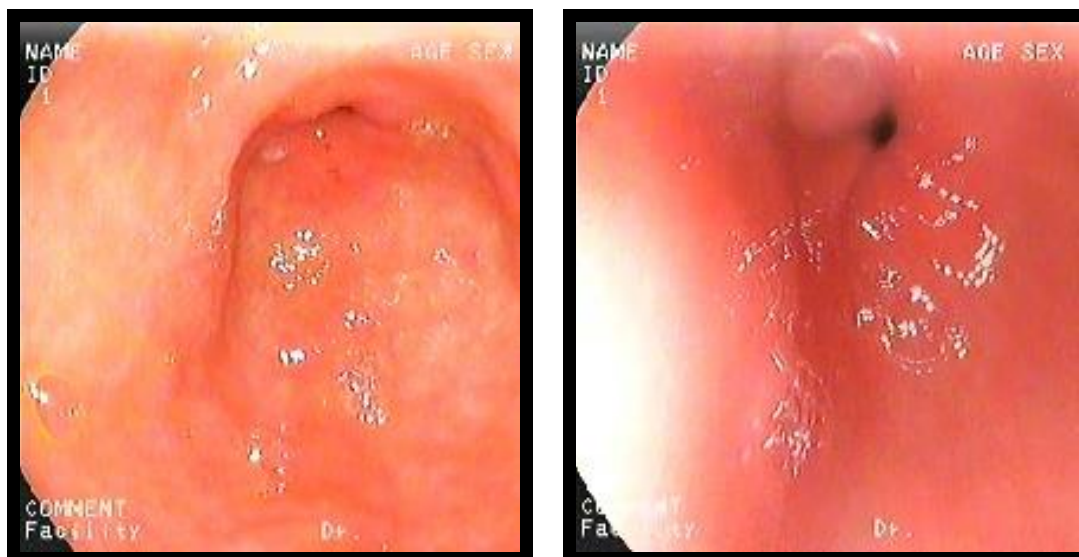
Условно рефлекторная оценка вегетативной реактивности позволила выявить повышение парасимпатического компонента в 1-й группе, поскольку уровень белка в слюне после условнорефлекторного теста снижался на $67,22 \pm 3,08\%$ по сравнению с базальным ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы вагусные влияния не вносили значительного вклада в реактивность ВНС что проявлялось недостоверным снижением содержанием белка в слюне в ответ на стимуляцию вкусовых рецепторов на $5,79 \pm 1,30\%$ по сравнению с базальным (против $39,45 \pm 1,84\%$ в контроле, $p > 0,05$). Данные изменения у пациентов 1-й группы можно трактовать как парасимпатикотонию в сочетании с парасимпатическим типом реактивности, что соответствует 4-му функциональному классу, а у пациентов 2-й группы – как выраженную симпатикотонию с ареактивностью парасимпатического звена [12].

3.3. Состояние сегментарного отдела вегетативной регуляции мигрирующего моторного комплекса.

Мигрирующий моторный комплекс – циклическое распространение двигательной активности от желудка до дистального отдела подвздошной кишки во время периода голодания. Каждый цикл или мигрирующий моторный комплекс начинается с периода неподвижности (фаза 1 – тонического сокращения), который сменяется периодом нерегулярной электрической и двигательной активности (фаза 2 – прохождение перистальтической волны) и заканчивается взрывом регулярной активности [62, 219]. Двигательные волны желудка распространяются в направлении кишечника со скоростью 5 см/мин. Несмотря на постоянный мышечный тонус пилорического сфинктера, привратник обычно легко пропускает в дистальном направлении воду и другие жидкости, которые переходят из желудка в 12-перстную кишку.

Сегментарные реакции в виде поддержания тонуса пилорического сфинктера можно трактовать как вегетативное обеспечение его функционирования. У пациентов контрольной группы в фазу сокращения ($0,21 \pm 0,10$ см) и в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны ($0,36 \pm 0,10$ см) (рисунок 3.7). Степень прироста линейного размера сфинктера Δd в течение двух фаз мигрирующего моторного комплекса составила $0,15 \pm 0,1$ см (таблица 3.6).

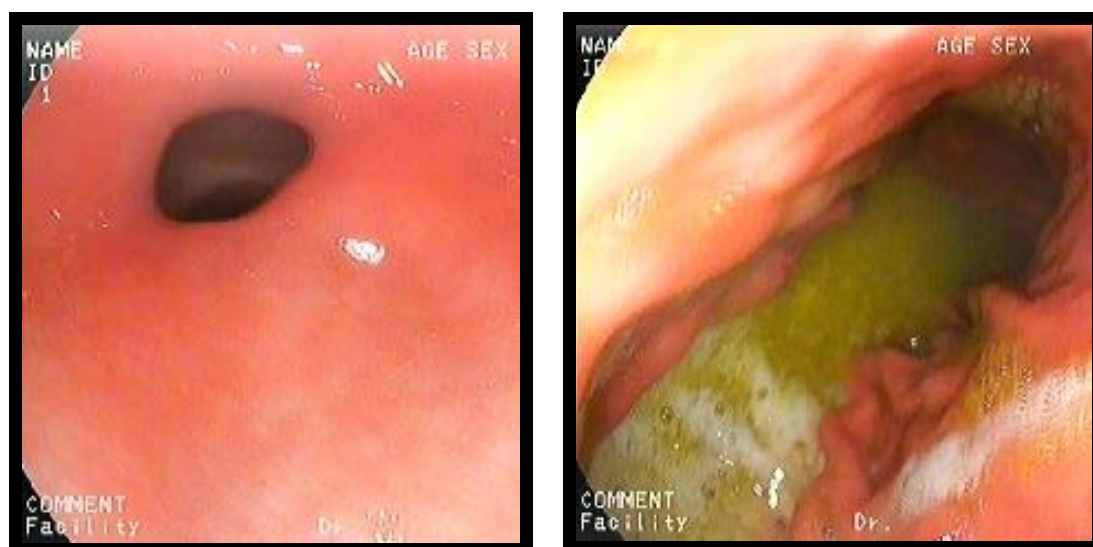
В 1-й группе несостоятельность привратника проявлялась его неполным смыканием в фазу сокращения, когда внутренний диаметр сфинктера составил $1,20 \pm 0,25$ см, что в 3,87 раз превысило таковой в контроле ($0,21 \pm 0,10$ см), и максимальной дилатацией его просвета в фазу прохождения перистальтической волны $2,18 \pm 0,41$ см (в 6,05 раз превысило контрольные значения - $0,36 \pm 0,10$ см) (рисунок 3.8). При этом степень прироста линейного размера сфинктера Δd составила $0,98 \pm 0,11$ см, что в 6,53 раза превысило таковую в контрольной группе ($p < 0,001$).



а

б

Рисунок 3.7. Диаметр пилорического сфинктера в фазу сокращения (а) и в фазу прохождения перистальтической волны (б) у пациента С. (контрольная группа); ФЭГДС.



а

б

Рисунок 3.8. Диаметр пилорического сфинктера в фазу сокращения (а) и в фазу прохождения перистальтической волны (б) у пациента К. (1-я группа); ФЭГДС.

Диаметр сфинктера в фазу сокращения у пациентов 1-й группы превысил таковой в контрольной группе в 5,76 раза ($p < 0,001$), а в фазу прохождения перистальтической волны – в 6,05 раза ($p < 0,001$) (рисунки 3.9, 3.10).

Таблица 3.6 – Линейные размеры внутреннего диаметра пилорического сфинктера у пациентов с дуоденальным рефлюксом, $M \pm m$ (см)

Показатель	Группы		
	Контрольная	1-я	2-я
Диаметр в фазу сокращения	0,21±0,10	1,21±0,25 °°°	0,47±0,15 °°
Диаметр в фазу прохождения перистальтической волны	0,36±0,10	2,18±0,41 °°° ***	0,75±0,14 °° **
Степень прироста диаметра в фазу прохождения перистальтической волны	0,15±0,10	0,98±0,40 °°°	0,28±0,10 °°

Примечание: достоверность значений по сравнению с контролем ° - $p < 0,01$, °° - $p < 0,05$, °°° - $p < 0,001$; по сравнению с фазой сокращения ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

Прирост показателя в фазу прохождения перистальтической волны по сравнению с фазой сокращения составил $80,16 \pm 3,15\%$ ($p < 0,05$).

Во 2-й группе выявили аналогичное неполное смыкание просвета сфинктера в фазу сокращения ($0,47 \pm 0,15$ см) и дилатацию его просвета ($0,75 \pm 0,14$ см) в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны (рисунок 3.10). Показатель Δd составил $0,28 \pm 0,10$ см и превысил контрольные значения в 1,86 раза ($p < 0,05$). Диаметр сфинктера в фазу сокращения превысил таковой в контроле в 2,24 раза ($p < 0,05$), а в фазу прохождения перистальтической волны – в 2,08 раза ($p < 0,05$). Прирост показателя в фазу прохождения перистальтической волны по сравнению с фазой сокращения составил $59,57 \pm 2,06\%$ ($p < 0,05$), что было меньше такового в 1-й группе на 20,59%. Меньшая степень прироста линейных размеров диаметра пилорического сфинктера у пациентов с очаговым гастритом может свидетельствовать о менее выраженной его несостоятельности.

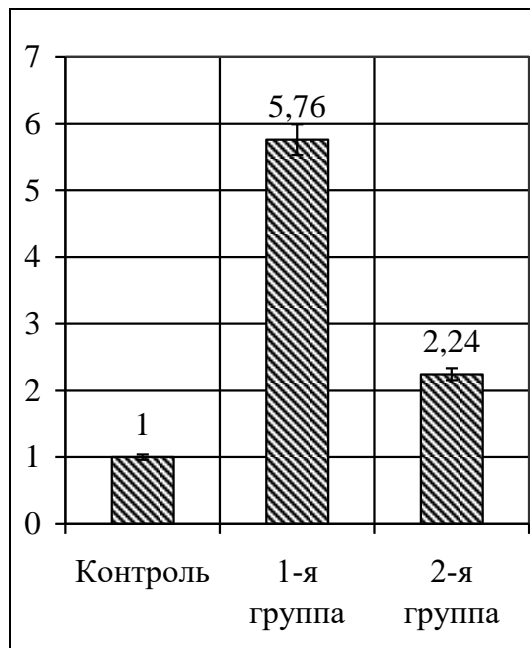


Рисунок 3.9. Степень изменения линейных размеров внутреннего диаметра пилорического сфинктера в фазу сокращения.

Примечание. Здесь и на рисунках 3.11, 3.12 – прирост показателя по сравнению с контролем, принятым на единицу.



Рисунок 3.10. Диаметр пилорического сфинктера в фазу сокращения (а) и в фазу прохождения перистальтической волны (б) у пациента У. (2-я группа); ФЭГДС.

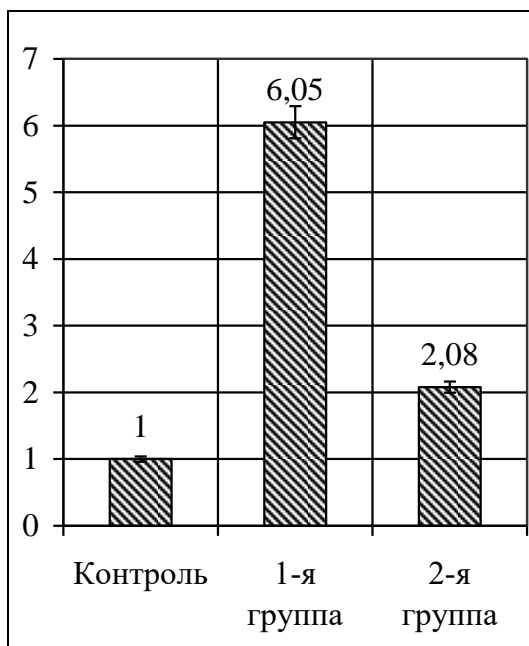


Рисунок 3.11. Степень изменения линейных размеров внутреннего диаметра пилорического сфинктера в фазу прохождения перистальтической волны.

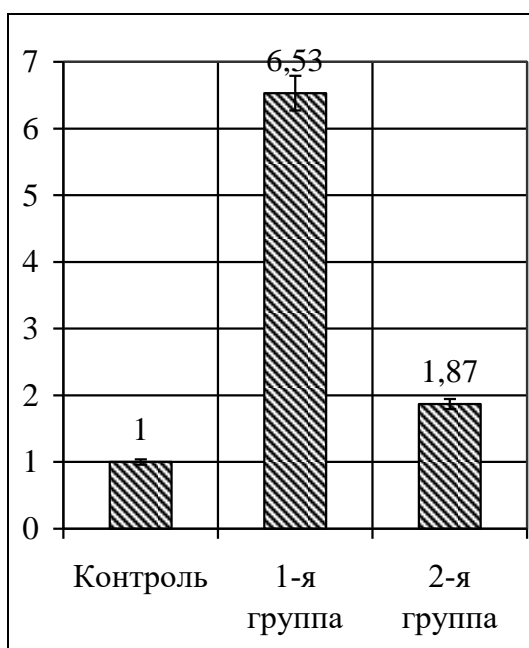


Рисунок 3.12. Степень изменения $d\Delta$ пилорического сфинктера в динамике мигрирующего моторного комплекса.

Таким образом, несмотря на межгрупповые различия вегетативного тонуса у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом сегментарные реакции нервной регуляции в виде поддержания тонуса

пилорического сфинктера у пациентов обеих групп были ослаблены, что подтверждают количественные показатели, полученные при ФЭГДС.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. Бондаренко Н.Н. Патогенетические факторы дисфункции антрального сфинктера у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом / Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Университетская клиника. – 2020. – № 4 (7). – С. 53-57.
2. Дубовик Д.С. Сравнительная оценка вегетативного тонуса у пациентов с очаговым и диффузным рефлюкс-гастритом / Д.С.Дубовик // Университетская клиника.– 2021.– Т.38. № 1.– С. 23-27.
3. Дубовик Д.С. Патогенетическая роль вегетативного статуса пациентов в формировании дисмоторики пилорического сфинктера / Е.Д.Якубенко, Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Мат. XI Международной научно-практической интернет конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого - педагогические аспекты» (Донецк, 2020).– С. 111-112.
4. Дубовик Д. С. Роль измененной вегетативной реактивности в развитии дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с очаговым и диффузным рефлюкс-гастритом/ Е.Д.Якубенко, Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Материалы I республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-19-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии». Донецк, 2021.– С. 21.
5. Дубовик Д.С. Изменения вегетативного статуса у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом при covid-инфекции / Д. С. Дубовик, Н.Н. Бондаренко // Материалы II республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-19-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии». Донецк, 2021.– С. 36.

ГЛАВА 4

**ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ И МИОГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ
КОНТРОЛЯ МОТОРИКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО СФИНКТЕРА У
ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНЫМ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ****4.1. Изменения рН желудочного сока и обсеменности *Helicobacter pylori* у
пациентов с дуоденогастральным рефлюксом**

Судя по данным современной литературы у условно здоровых добровольцев не выявлено существенных различий уровня интрагастрального рН между мужчинами и женщинами при наличии ДГР, поэтому, учитывая сходный характер вегетативного статуса пациентов в рамках каждой группы, в исследовании определяли среднегрупповую активную реакцию желудочного сока. Для оценки влияния кислотности желудочного содержимого на эффективность локальной гуморальной регуляции ДГР проанализированы результаты рН-метрии трех различных отделов желудка: тела, фундального, и антрального. В контрольной группе по данным рН-метрии по уровню кислотности они расположились таким образом: тело < фундальный < антральный отдел. Значения активной реакции желудочного сока составили соответственно $3,10 \pm 0,16$ (95% ДИ 2,95-3,30 ед.), $3,18 \pm 0,31$ ед. (95% ДИ 2,92-3,47 ед.) и $3,62 \pm 0,17$ (95% ДИ 3,40-3,82 ед.) (таблица 4.1).

В 1-й группе пациентов (с диффузным рефлюкс-гастритом) в теле желудка имела место сходная с контролем смещенная в кислую сторону рН, тогда как в фундальном и антральном отделах активная реакция желудочного сока достоверно смещалась в щелочную сторону – соответственно составила $4,80 \pm 0,20$ и $5,65 \pm 0,44$ ед.

Таблица 4.1 – Показатели рН у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом,

M±m

Показатель	Контрольная группа	1-я группа
рН тела желудка, ед	3,10±0,16	2,26±0,12
рН фундального отдела желудка, ед	3,18±0,31	4,80±0,20
рН антрального отдела желудка, ед	3,62±0,17	5,65±0,44
Градиент ощелачивания, %	13,40±1,20	37,6±2,4

Примечание: достоверность значений по сравнению с контролем ° - $p<0,01$, °° - $p<0,05$, °°° - $p<0,001$.

В антральном отделе желудка рН желудочного сока у обследованных пациентов данной группы была выше контрольной на $56,08\pm 3,01\%$ ($p<0,05$), а в фундальном – на $50,94\pm 2,54\%$ ($p<0,05$) (рисунок 4.1). Данные значения рН желудочного сока в фундальном и антральном отделах свидетельствуют о гипоацидности, согласно данным литературы ($2,1<pH<6,0$) [186].

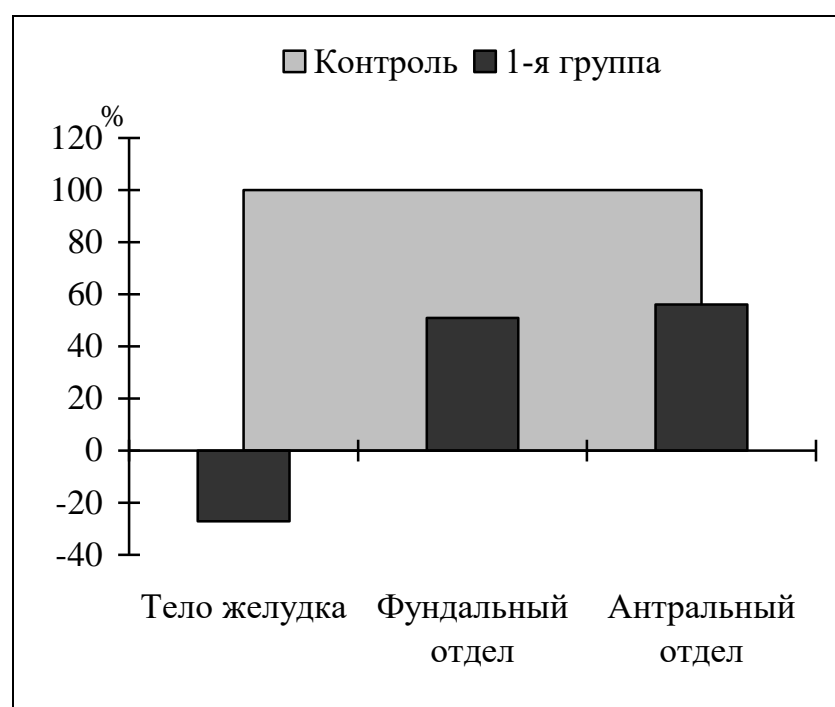


Рисунок 4.1. Степень прироста рН желудочного сока в различных отделах желудка у пациентов 1-й группы по сравнению с контролем, принятым за 100%.

Уровень ГО составил $37,6 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) и превышал контрольный ($13,4 \pm 1,2\%$), что объясняется однонаправленной дистальной динамикой «ощелачивания» рН благодаря значимому вкладу ДГР (рисунок 4.2).

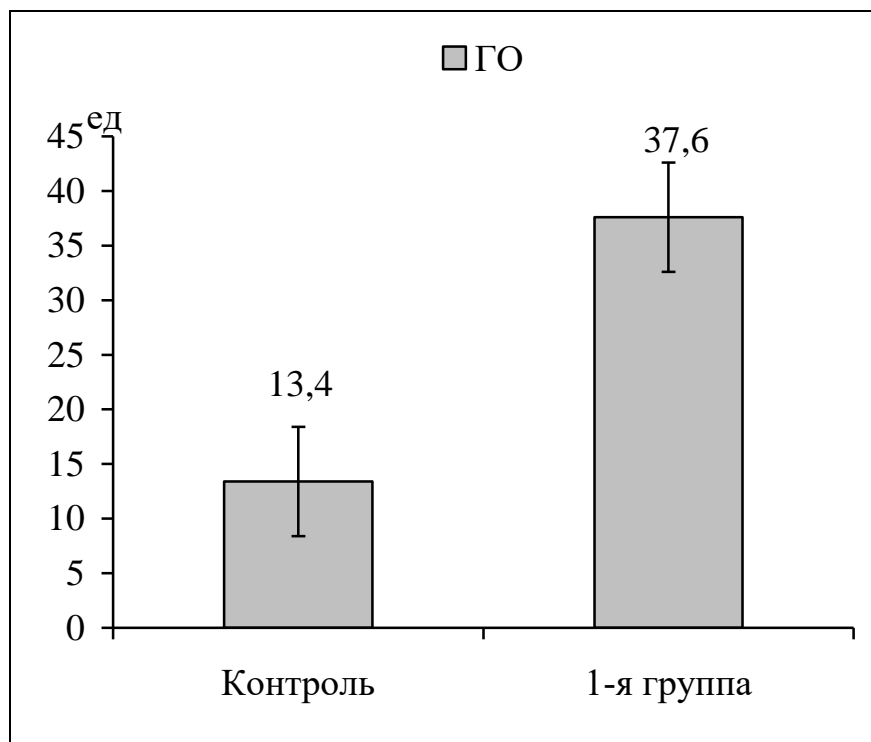


Рисунок 4.2. Значения градиента ощелачивания (ГО) у пациентов контрольной и 1-й групп.

Таким образом, несмотря на смещение абсолютных значений рН желудочного сока у пациентов 1-й в сторону увеличения по сравнению с аналогичными в контрольной группе, у всех пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом они отражают состояние гипоацидности. Причиной данного состояния, судя по значениям градиента ощелачивания, является ДГР. Выявленные факты подтверждают ранее опубликованные данные о том, что выраженный ДГР преимущественно ассоциируется с преобладанием вагусных влияний [203].

В большинстве литературных источников основной причиной развития хронического гастрита считается инфекция *H. pylori*. Согласно различным данным, 90% хронических гастритов являются хеликобактерными [27, 216]. Оптимальной для внедрения и активации *H. pylori* в слизистой оболочке

является рН от 4 до 8. Более кислое желудочное содержание ($\text{pH} < 3,5$) приводит к инактивации микроорганизма. Излюбленной локализацией *H. pylori* является антральный отдел желудка, где обычно происходит полная или частичная нейтрализация свободной соляной кислоты слизистым секретом пилорических желез. *H. pylori* располагается в слизистой оболочке между слоем слизи и поверхностно-ямочным эпителием. Наличие *H. pylori* при ДГР, выявленная у инфицированных лиц обратная зависимость между частотой рефлюкса и количеством «вытесненных» из слизистой оболочки бактерий, а также двунаправленное противоположное действие желчных кислот на выраженность гастрита и обсемененность микроорганизмами, позволило нам предположить возможное участие *H. pylori* в регуляции моторной активности функции пилорического сфинктера.

Нами проведена полуколичественная оценка степени обсемененности *H. pylori* (высокая, средняя, низкая) различных отделов желудка у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом. Пациенты 1-й группы отличались высокой степенью инфицированности *H. pylori* у 62,02% обследуемых ($n=49$), причем по степени убывания показателя отделы желудка расположились следующим образом: антральный > фундальный > тело (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Удельный вес пациентов (%) 1-й группы по степени инфицированности различных отделов желудка *Helicobacter pylori*

Отделы желудка	Степень инфицированности <i>H. pylori</i>			
	+++	++	+	-
Тело желудка	-	-	16,45±0,82	-
Фундальный отдел	-	55,70±3,04	-	-
Антральный отдел	62,02±2,97	-	-	-

Таким образом, установлено, что активное защелачивание антрального отдела желудка при диффузном рефлюкс-гастрите у пациентов 1-й группы, сопровождается большей степенью заселения *H. pylori* тела.

4.2. Сенситивность рецепторов к гуморальным регуляторным факторам.

С целью установления чувствительности клеток-мишеней (гладких миоцитов, ИКК) к гуморальным молекулярным регуляторам проводили инкубацию с различными дозами (1, 5 и 10 мкМ) серотонина адипината, результаты которой продемонстрировали дозозависимое увеличение агрегации тромбоцитов у пациентов с ДГР 1-й группы по сравнению с контролем.

В контрольной группе и у обследованных пациентов 1-й группы исходная агрегация тромбоцитов (с 0,5 мкМ АДФ) не имела межгрупповых отличий и составила $3,4 \pm 0,7\%$, в 1-й группе – $3,8 \pm 0,9\%$. После добавления индуктора агрегации – серотонина адипината в контроле выявили прирост агрегации тромбоцитов по мере увеличения дозы лиганда (таблица 4.3). Так, при концентрации лиганда в инкубационной среде 1 мкМ агрегация тромбоцитов возросла на $11,79 \pm 0,52\%$ по сравнению с исходной (АДФ-индуцированной). При добавлении 5 мкМ и 10 мкМ серотонина адипината показатель увеличился соответственно на $36,72 \pm 1,74\%$ и $52,09 \pm 2,77\%$ ($p < 0,01$).

У 94,93% пациентов 1-й группы не выявили достоверных отличий сенситивности рецепторов серотонина от таковой у пациентов контрольной группы - средняя эффективная концентрация серотонина адипината (EC50) составила 8,50 мкМ (против 8,86 мкМ в контроле), что проявлялось наибольшим приростом степени агрегации тромбоцитов преимущественно в диапазоне высоких концентраций лиганда (рисунок 4.3). Прирост показателя по сравнению с контролем при концентрации ПГЕ2 1 мкМ в инкубационной смеси составил -0,84%, 5 мкМ – 2,39%, 10 мкМ – -1,37%. У 5,07% пациентов дозозависимое повышение степени агрегации тромбоцитов отмечалось уже при низких концентрациях лиганда, а EC50 серотонина адипината была ниже таковой в контрольной группе на $40,21 \pm 3,18\%$ ($p < 0,05$), составив 5,30 мкМ. Данный факт свидетельствует о доминировании нормальной сенситивности серотониновых рецепторов у пациентов с диффузным поражением слизистой оболочки желудка.

Таблица 4.3 – Степень агрегации тромбоцитов (%) у пациентов с рефлюкс-гастритом при инкубации *in vitro* с серотонина адипинатом, $M \pm m$

Группы пациентов	Дозы серотонина адипината		
	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
Контроль (n=30)	11,79±0,52	36,72±1,74	52,09±2,77
1-я (n=79)	10,95±1,33	39,11±2,73	50,72±2,64

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с исходной агрегацией (с 0,5 мкМ АДФ), принятой за 100%.

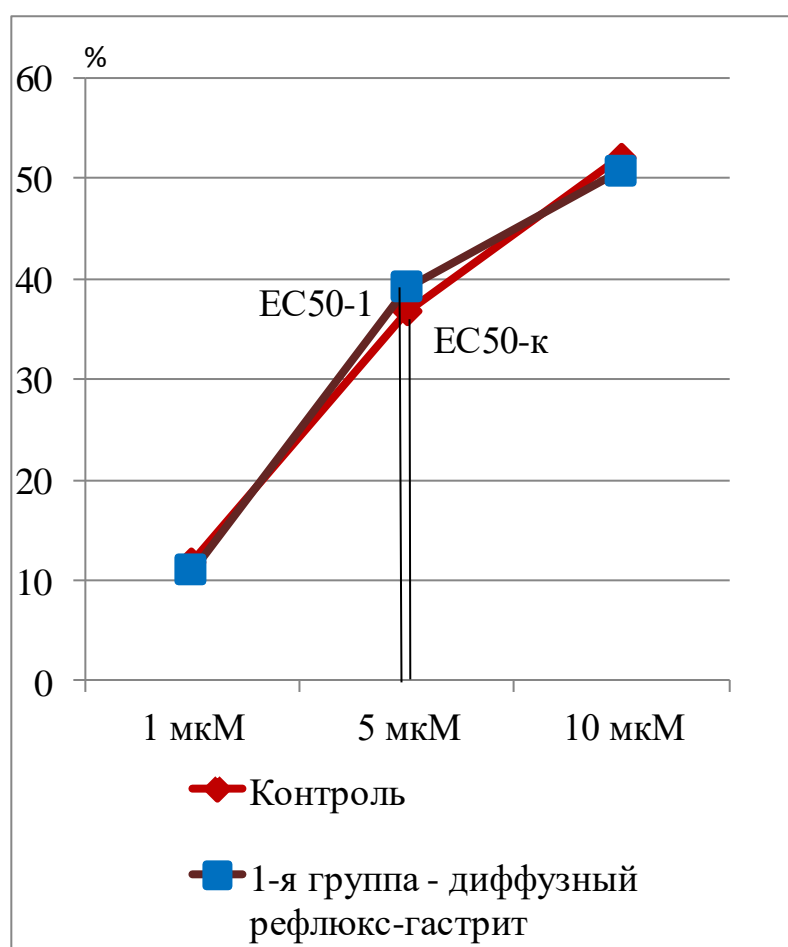


Рисунок 4.3. Полумаксимальная эффективная концентрация серотонина адипината у обследованных пациентов 1-й группы.

Инкубация тромбоцитов с различными дозами простагландина E2 в контрольной группе проявилась приростом степени агрегации по мере увеличения концентрации лиганда – с $40,71 \pm 1,96\%$ при дозе лиганда 1 мкМ до $75,66 \pm 3,99\%$ при дозе ПГЕ2 10 мкМ. EC50 для простагландина E2 у пациентов контрольной группы составила $3,38 \pm 0,05$ мкМ. При инкубации суспензии тромбоцитов пациентов 1-й группы с простагландином E2 у 96,47% пациентов выявили повышение агрегации тромбоцитов, причем степень увеличения показателя нарастала дозозависимым способом - с $49,22 \pm 2,58\%$ ($p < 0,05$) при дозе лиганда 1 мкМ до $91,03 \pm 3,87\%$ при дозе ПГЕ2 10 мкМ (таблица 4.4). Прирост показателя по сравнению с контролем при концентрации ПГЕ2 1 мкМ в инкубационной смеси составил 8,51%, 5 мкМ – 14,32%, 10 мкМ – 15,37%. EC50 для простагландина E2 составила 1,15 мкМ, что отражает повышенную чувствительность простагландиновых рецепторов по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.4).

Таблица 4.4 – Степень агрегации тромбоцитов (%) у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом при инкубации *in vitro* с простагландином E2, M \pm m

Группы пациентов	Дозы простагландина E2		
	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
Контроль (n=30)	$40,71 \pm 1,96$	$69,54 \pm 4,28$	$75,66 \pm 3,99$
1-я (n=79)	$49,22 \pm 2,58^*$	$83,86 \pm 3,29^*$	$91,03 \pm 3,87^*$

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с исходной агрегацией (с 0,5 мкМ АДФ), принятой за 100%.

Таким образом, у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом на фоне доминирования нормальной чувствительности серотониновых рецепторов имела место повышенная чувствительность простагландиновых рецепторов, что подтверждают дозозависимое увеличение степени агрегации тромбоцитов при инкубации с 1-10 мкМ лиганда, а также сниженные по сравнению с контролем значения полумаксимальной эффективной концентрации простагландина E2.

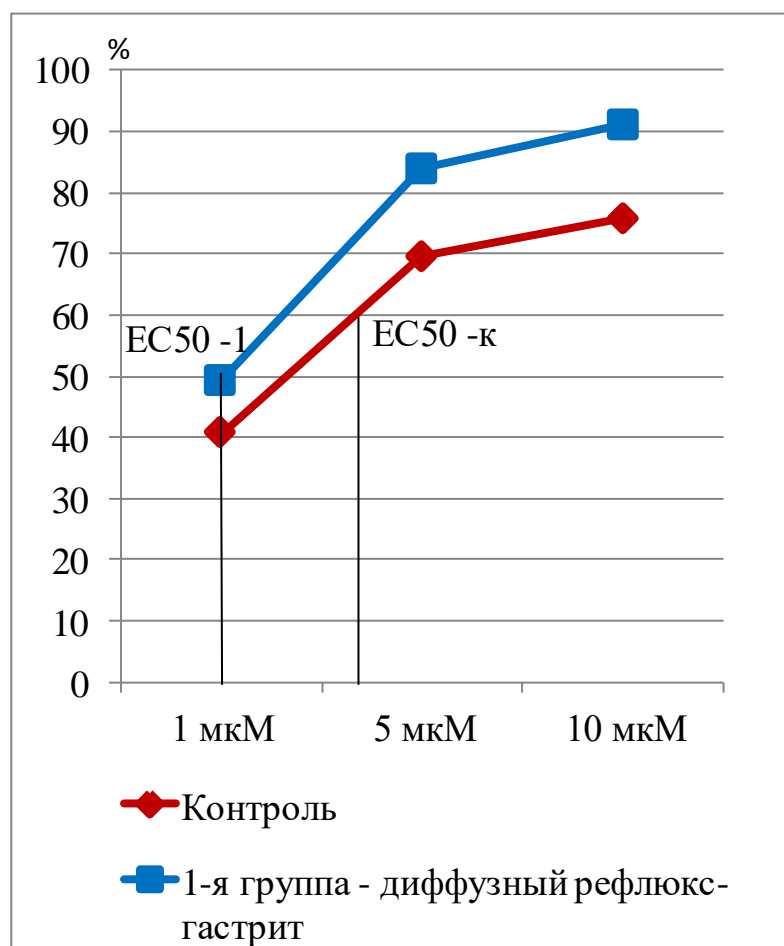


Рисунок 4.4. Полумаксимальная эффективная концентрация простагландина E2 у обследованных пациентов 1-й группы.

Влияние парасимпатического нерва на моторную активность зависит от базального тонуса гладкомышечных органов и взаимодействия между эффекторными тормозными и стимуляторными нервными влияниями интрамуральных нейронов [52, 150]. Постганглионарные тормозные нейроны освобождают аденозинтрифосфорную кислоту, вазоинтестинальный пептид (ВИП) и оксид азота, тогда как возбуждающие нейроны - серотонин и субстанцию P [85, 181, 195, 226].

Однако, следует учесть, что в функциональной системе регуляции моторной активности мышечной оболочки желудка выраженность эффекторных нервных влияний прямо зависит от афферентных сигналов, исходящих от рецепторов слизистой оболочки желудка, в частности,

ноцицептивных [116, 122]. Чувствительность ноцицепторов повышается за счет серотонина и других регуляторных веществ — гистамина, нейроактивных пептидов (вещество P и кальцитонингенсвязанный пептид), кининов, брадикинина, а также продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов) и цитокинов, высвобождающихся или синтезирующихся в месте повреждения слизистой оболочки желудка [61, 71]. Учитывая, что обследованные пациенты страдали рефлюкс-гастритом, воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка также мог нарушать эффективность функционирования афферентного звена вегетативной регуляции двигательной активности пилорического сфинктера. В связи с этим нами исследован функциональный ответ пилорического сфинктера в остром фармакологическом тесте с блокадой рецепторов гистамина и вазоинтестинального пептида лекарственными препаратами – «Дезал» в дозе 5 мг/сутки и «Тримедат» в дозе 300 мг/сутки.

В ходе анализа динамики изменений двигательной активности пилорического сфинктера после фармакологической блокады гистаминовых и ВИП-рецепторов в 1-й группе установили слабо выраженные реакции моторики пилорического сфинктера на ингибирование гуморальных факторов (таблица 4.5). Δd после применения блокатора изменился на 0,05 см, что составило 5,1% от такового до фармакологического теста ($p > 0,05$) и может быть обусловлено доминирующим стимулирующим эффектом вагуса.

Аналогичную динамику продемонстрировал показатель и при использовании Тримедата – достоверных различий линейных размеров пилорического сфинктера у обследованных пациентов с диффузным гастритом не выявили. Данный факт свидетельствует об ареактивности рецепторов гистамина и ВИП, способных модулировать сократительную активность миоцитов сфинктера.

Таблица 4.5 – Сравнительная характеристика изменения линейных размеров пилорического сфинктера (Δd) у обследованных пациентов 1-й группы, $M \pm m$

Группы обследованных пациентов	Δd до применения блокатора, см	Δd после применения блокатора, см
1-я группа, дезал (5 мг/сутки)	$0,98 \pm 0,11$	$1,03 \pm 0,19^*$
1-я группа, Тримедат (300 мг/сутки)	$0,98 \pm 0,11$	$0,96 \pm 0,15$

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,01$; ** - различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с показателем до фармакологической блокады.

Таким образом, у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом установили повышенную чувствительность рецепторов к ПГЕ₂ на фоне нормальной сенситивности к серотонину и отсутствие реакции на гистамин и ВИП, что может лежать в основе патогенетических механизмов нарушения локальной регуляции моторики пилорического сфинктера.

4.3. Уровень ионизированного кальция в периферической крови пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.

Возможным механизмом разнонаправленных физиологических свойств гладких миоцитов сфинктеров (тонических) и стенки желудка (фазных) может быть вовлечение различных внутриклеточных эффекторных систем – не только цАМФ-, цГМФ-зависимых ферментов, но также Ca^{2+} -зависимых протеинкиназ [56]. В этой связи выявленная нами повышенная чувствительность рецепторов ПГЕ₂ может сопровождаться изменением проницаемости плазмолеммы клеток для ионов Ca^{2+} и Na^+ [127], активацией ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном соединении, увеличением или уменьшением внутриклеточного уровня цАМФ в гладких миоцитах и/или ИКК [132], что определяется содержанием Ca^{2+} в крови.

Анализ содержания $i\text{Ca}^{2+}$ в крови 98,33% обследованных пациентов 1-й группы показал снижение аналогичного показателя по сравнению с контрольной группой на $20,78 \pm 2,50\%$ ($p < 0,05$) (рисунок 4.5). В этой связи следовало ожидать нарушение физиологических эффектов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сокращение гладкомышечных клеток, поскольку начальная фаза двухфазного ответа М3-мускаринового рецептора является Ca^{2+} -зависимым процессом, происходит через начальную полимеризацию актина, и регулируется Ca^{2+} /кальмодулин-зависимым ферментом, что в итоге приводит к фосфорилированию легкой цепи миозина [56], вызывая первоначальное мышечное сокращение.

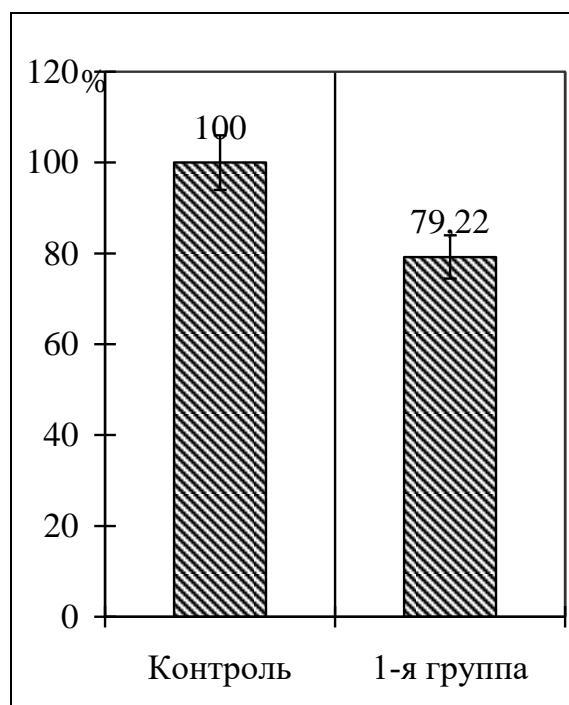


Рисунок 4.5. Уровень ионизированного кальция в крови пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом (по сравнению с контролем, принятым за 100%).

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. Дубовик Д.С. Особенности гуморального контроля моторной активности пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Д.С.Дубовик, Н.Н. Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2019.– № 3(153).– С.145-151.
2. Дубовик Д.С. Значение протекторных мукозальных механизмов в патогенезе дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с рефлюкс-гастритом / Д.С.Дубовик, Н.Н.Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2020.– № 5 (158).– С. 60-67.
3. Бондаренко Н.Н. Прогностическая значимость молекулярных регуляторов состояния антрального сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом / Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Архив клинической и экспериментальной медицины.– 2020.– Т. 29, № 4.– С. 350-353.
4. Игнатенко Г.А. Состояние патогенетических механизмов контроля гастринпродуцирующих клеток у пациентов с дуоденогастральным

рефлюксом / Г.А. Игнатенко, Д.С. Дубовик // Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...Болезнь». – 2020, Донецк. - С.190.

5. Дубовик Д.С. Состояние локальных модуляторов моторики пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Д.С. Дубовик // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience». Нижний Новгород, 2021.– С. 47

ГЛАВА 5

**ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ И МИОГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ
КОНТРОЛЯ МОТОРИКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО СФИНКТЕРА У
ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ**

5.1. Изменения рН желудочного сока и обсеменности *Helicobacter pylori* у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом

У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом (2-я группа) фундальная и антральная кислотность были существенно выше, чем в группе контроля, рН соответственно равнялась $2,1 \pm 0,13$ и $2,5 \pm 0,12$ ед. ($p < 0,05$) (таблица 5.1). Незначительно отличалась от них рН в теле желудка – $2,33 \pm 0,18$ ед. При данной форме гастрита расчетные значения градиента ощелачивания (ГО) были близкими к таковым у лиц контрольной группы (соответственно $17,90 \pm 1,13\%$ и $13,4 \pm 1,2\%$, $p > 0,05$), что отражает уменьшение вклада ДГР в ощелачивание антрального отдела желудка у больных очаговым рефлюкс-гастритом.

Таблица 5.1 – Показатели рН у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом, М±m

Показатель	Контрольная группа	2-я группа
рН тела желудка, ед	$3,10 \pm 0,16$	$2,33 \pm 0,18^{\circ}$
рН фундального отдела желудка, ед	$3,18 \pm 0,31$	$2,10 \pm 0,13^{\circ\circ}$
рН антрального отдела желудка, ед	$3,62 \pm 0,17$	$2,5 \pm 0,12^{\circ\circ}$
Градиент ощелачивания, %	$13,40 \pm 1,20$	$17,90 \pm 1,13^{\circ}$

Примечание: достоверность значений по сравнению с контролем $^{\circ}$ - $p < 0,01$, $^{\circ\circ}$ - $p < 0,05$, $^{\circ\circ\circ}$ - $p < 0,001$.

В антральном отделе желудка рН желудочного сока у обследованных пациентов данной группы была ниже контрольной на $30,94 \pm 2,14\%$ ($p < 0,05$), а в фундальном – на $33,96 \pm 1,72\%$ ($p < 0,05$) (рисунок 5.1). Абсолютные значения рН в теле желудка оказались меньше контрольных на 0,77 ед, в фундальном отделе – на 1,08 ед, а в антральном отделе – на 1,12. Данные значения рН желудочного сока во всех отделах желудка, также подтверждают состояние гипоацидности, как и у пациентов 1-й группы. Данные изменения рН желудочного сока в фундальном и антральном отделах так же, как и в 1-й группе, характерны для состояния гипоацидности, согласно данным литературы ($2,1 < \text{pH} < 6,0$). Уровень ГО составил $17,90 \pm 1,13\%$ ($p < 0,01$) и превышал контрольный ($13,4 \pm 1,2\%$) (рисунок 5.2), что отражает уменьшение вклада ДГР в ощелачивание антрального отдела желудка у больных очаговым рефлюкс-гастритом.

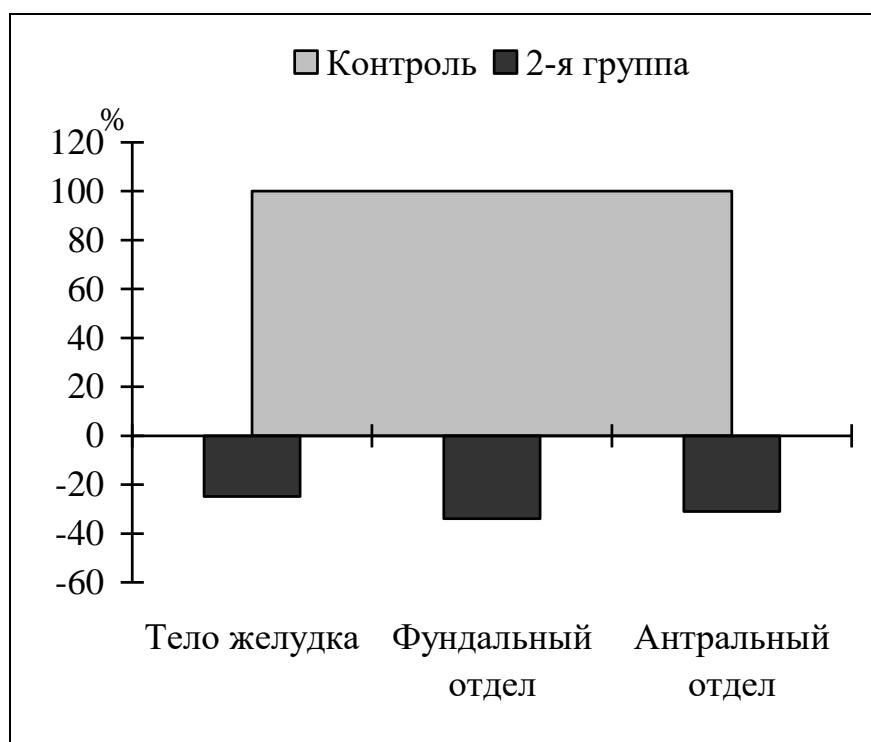


Рисунок 5.1. Степень прироста рН желудочного сока в различных отделах желудка у пациентов 2-й группы по сравнению с контролем, принятым за 100%.

Таким образом, несмотря на смещение абсолютных значений рН желудочного сока у пациентов 2-й группы в сторону их снижения по сравнению с аналогичными в контрольной группе, как и у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом данные изменения отражают состояние гипоацидности.

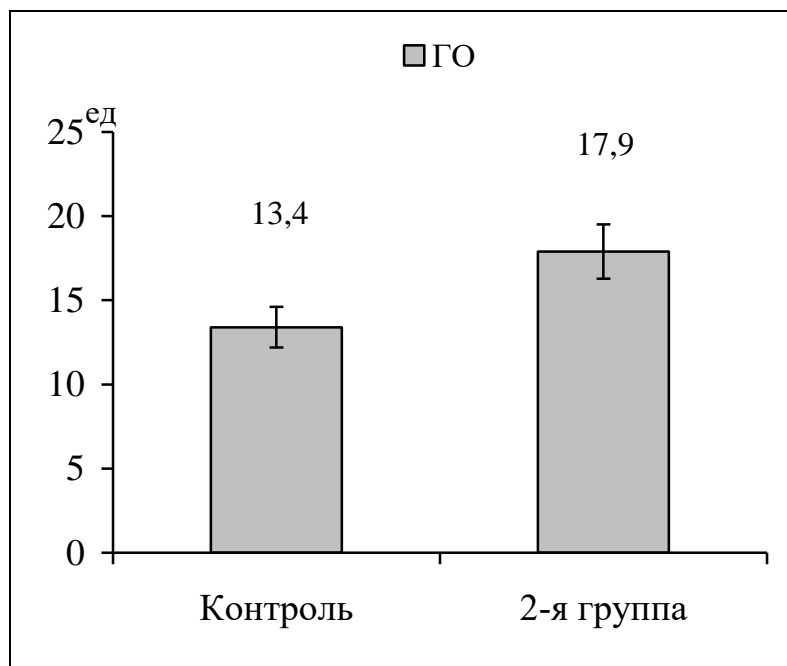


Рисунок 5.2. Значения градиента ощелачивания (ГО) у пациентов контрольной и 2-й групп.

Причиной данного состояния, судя по значениям градиента ощелачивания, является ДГР, хотя вклад его в изменение кислотности желудочного содержимого отличается у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом. Выявленные факты подтверждают ранее опубликованные данные о том, что выраженный ДГР преимущественно ассоциируется с преобладанием вагусных влияний, а минимальный рефлюкс - с симпатикотонией [4, 19].

Хотя в литературе имеются сведения об инактивации *H. pylori* в более кислом желудочном содержимом ($\text{pH} < 3,5$), нами предпринята попытка полуколичественной оценки степени обсемененности *H. pylori* различных отделов желудка у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом. У пациентов 2-й

группы наименьшая плотность обсеменения имела место в антральном отделе в 91,76% случаев (n=78), тогда как в фундальном отделе и теле желудка наблюдалась средняя степень инфицированности имела место соответственно у 65,88% и 48,23% пациентов группы (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Удельный вес пациентов (%) 2-й группы по степени инфицированности различных отделов желудка *Helicobacter pylori*

Отделы желудка	Степень инфицированности <i>H.pylori</i>			
	+++	++	+	-
Тело желудка	-	48,23±1,88	-	-
Фундальный отдел	-	65,88±2,75	-	-
Антральный отдел	-	-	91,76±4,63	-

Таким образом, установлено, что закисление содержимого желудка у пациентов 2-й группы – меньшей степенью инфекционной колонизации *H.pylori* по сравнению с пациентами 1-й группы. Вероятным антихеликобактерным механизмом может быть рефлюкс желчи в антральный отдел желудка.

5.2. Сенситивность рецепторов к гуморальным регуляторным факторам.

По результатам инкубации тромбоцитов с серотонина адипинатом установили дозозависимое увеличение их агрегации у пациентов с ДГР 2-й группы по сравнению с контрольной группой.

У 92,94% обследованных пациентов 2-й группы исходная агрегация тромбоцитов с 0,5 мкМ АДФ не имела межгрупповых отличий по сравнению с контролеми ($3,4 \pm 0,7\%$) и составила $3,5 \pm 0,9\%$. После добавления индуктора агрегации – серотонина адипината к тромбоцитам пациентов 2-й группы выявили прирост их агрегации по мере увеличения дозы лиганда (таблица 5.3). Так, при концентрации лиганда в инкубационной среде 1 мкМ агрегация тромбоцитов возросла на $32,15 \pm 1,68\%$ по сравнению с исходной (АДФ-индуцированной). При добавлении 5 мкМ и 10 мкМ серотонина адипината показатель увеличился соответственно на $55,82 \pm 3,01\%$ и $60,16 \pm 4,15\%$ ($p < 0,01$), причем степень агрегации с лигандом в данной группе превышала таковую у пациентов 1-й группы. Это свидетельствует о более высокой сенситивности серотониновых рецепторов у лиц с очаговым рефлюкс-гастритом. EC_{50} серотонина адипината у данной категории пациентов 2-й группы составила $4,20 \pm 0,11$ мкМ, что оказалось на 52,6% меньше таковой в контрольной группе ($p < 0,001$) (рисунок 5.3). Данный факт может свидетельствовать о компенсаторном характере серотониновой нейромедиации, учитывая низкую реактивность парасимпатического звена надсегментарного контроля моторной активности пилорического сфинктера у пациентов с диффузным поражением слизистой оболочки желудка.

У 7,06% пациентов 2-й группы не выявили достоверных отличий сенситивности рецепторов серотонина от таковой у пациентов контрольной группы - средняя эффективная концентрация серотонина адипината (EC_{50}) составила 9,04 мкМ (против 8,86 мкМ в контроле), что проявлялось наибольшим приростом степени агрегации тромбоцитов преимущественно в диапазоне высоких концентраций лиганда.

Таблица 5.3 – Степень агрегации тромбоцитов (%) у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом при инкубации *in vitro* с серотонина адипинатом, $M \pm m$

Группы пациентов	Дозы серотонина адипината		
	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
Контроль (n=30)	11,79±0,52	36,72±1,74	52,09±2,77
2-я (n=85)	32,15±1,68*	55,82±3,01*	60,16±4,15

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с исходной агрегацией (с 0,5 мкМ АДФ), принятой за 100%.

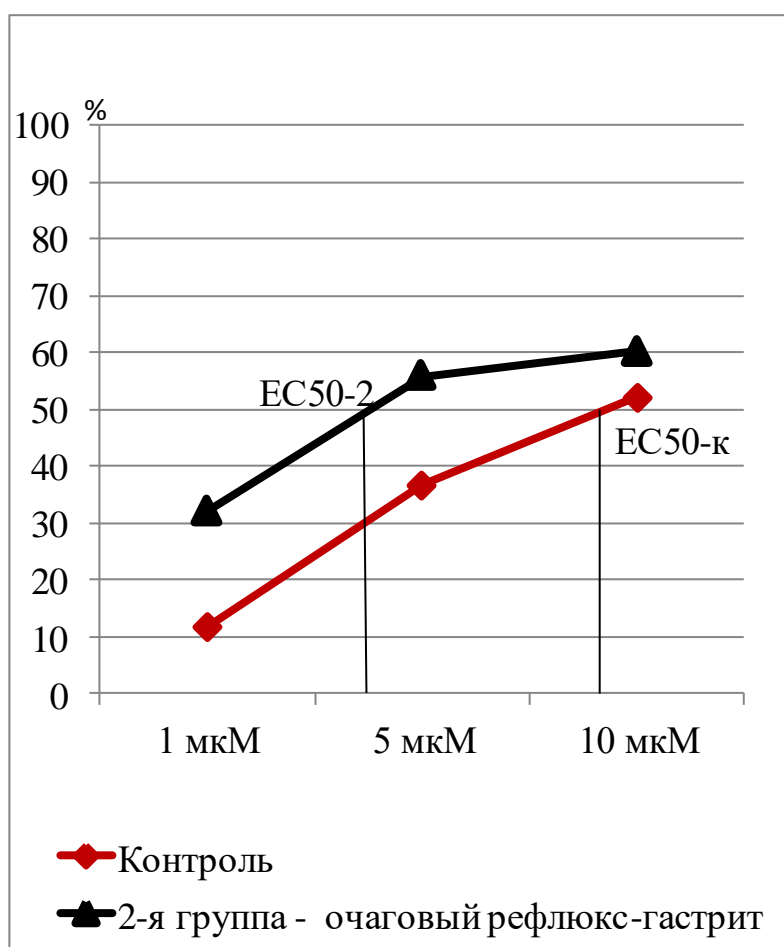


Рисунок 5.3. Полумаксимальная эффективная концентрация серотонина адипината у обследованных пациентов 2-й группы.

У 91,76% пациентов 2-й группы выявили достоверные отличия чувствительности рецепторов серотонина от таковой в контроле – полумаксимальная эффективная концентрация серотонина адипината (EC50)

была ниже контрольной на 52,6% и составила 4,2 мкМ (против 8,86 мкМ в контроле), что было в 2 раза меньше таковой у пациентов 1-й группы. В диапазоне высоких концентраций лиганда проявлялась наибольшая среди обследованных пациентов с ДГР степень прироста агрегации тромбоцитов. У 8,24% пациентов 2-й группы дозозависимое повышение степени агрегации тромбоцитов было сходным с таковым в 1-й группе, а EC50 серотонина адипината была ниже таковой в контрольной группе на $40,52 \pm 2,76\%$ ($p < 0,05$), составила 5,27 мкМ. Выявленный факт свидетельствует о повышенной чувствительности серотониновых рецепторов у большей части пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом.

Таблица 5.4 – Степень агрегации тромбоцитов (%) у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом при инкубации *in vitro* с простагландином E2, $M \pm m$

Группы пациентов	Дозы простагландина E2		
	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
Контроль (n=30)	40,71±1,96	69,54±4,28	75,66±3,99
2-я (n=85)	18,63±1,96*	47,25±2,23*	51,40±2,17*

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с исходной агрегацией (с 0,5 мкМ АДФ), принятой за 100%.

У пациентов 2-й группы с очаговым рефлюкс-гастритом установили сниженную чувствительность рецепторов ПГЕ2, при этом EC50 составила 9,5 мкМ, что в 2,87 раза превышает таковую в контроле.

В ходе исследования функционального ответа пилорического сфинктера в остром фармакологическом тесте с блокадой рецепторов гистамина и вазоинтестинального пептида лекарственными препаратами «Дезал» в дозе 5 мг/сутки и «Тримедат» в дозе 300 мг/сутки установили более выраженную реакцию пилорического сфинктера на ингибирование гистамина (таблица 5.5). Δd после применения Дезала (блокатора гистаминовых рецепторов) изменился

на 0,27 см, что составило 96,43% от такового до фармакологического теста ($p < 0,001$).

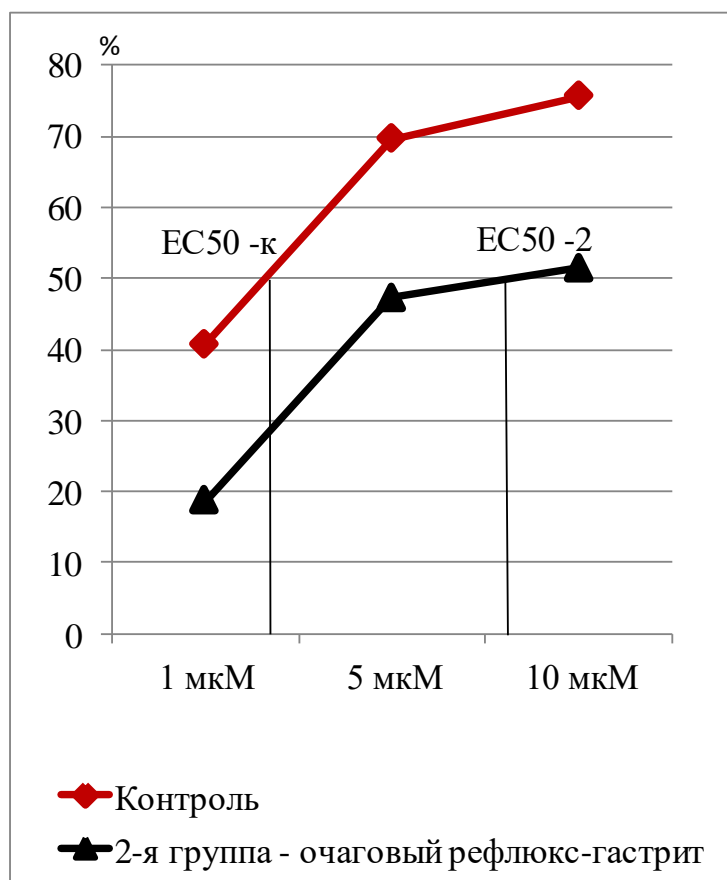


Рисунок 5.4. Полумаксимальная эффективная концентрация простагландина E2 у обследованных пациентов 2-й группы.

Таблица 5.5 – Сравнительная характеристика изменения линейных размеров пилорического сфинктера (Δd) у обследованных пациентов 2-й группы, $M \pm m$

Группы обследованных пациентов	Δd до применения блокатора, см	Δd после применения блокатора, см
2-я группа, дезал (5 мг/сутки)	$0,28 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,08^{**}$
2-я группа, Тримедат (300 мг/сутки)	$0,28 \pm 0,10$	$0,23 \pm 0,09$

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,01$; ** - различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с показателем до фармакологической блокады.

При использовании Тримедата в качестве блокатора ВИП у пациентов с очаговым рефлекс-гастритом не выявили достоверной разницы между линейными размерами внутреннего диаметра пилорического сфинктера до и после фармакологического теста – диаметр изменился на 0,05см, что составило 17,86% от такового до блокады ($p>0,05$).

Таким образом, у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом можно констатировать повышенную чувствительность рецепторов к серотонину и гистамину при низкой сенситивности к ПГЕ₂ и отсутствии реакции к ВИП, что может лежать в основе патогенетических механизмов нарушения локальной регуляции моторики пилорического сфинктера.

5.3. Изменения уровня ионизированного кальция в периферической крови пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.

Анализ содержания iCa^{2+} в крови обследованных пациентов 2-й группы показал снижение аналогичного показателя по сравнению с контрольной группой на $17,70 \pm 0,96\%$ ($p < 0,05$) (рисунок 5.5). При этом степень снижения показателя в данной группе была меньшей, чем у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом.

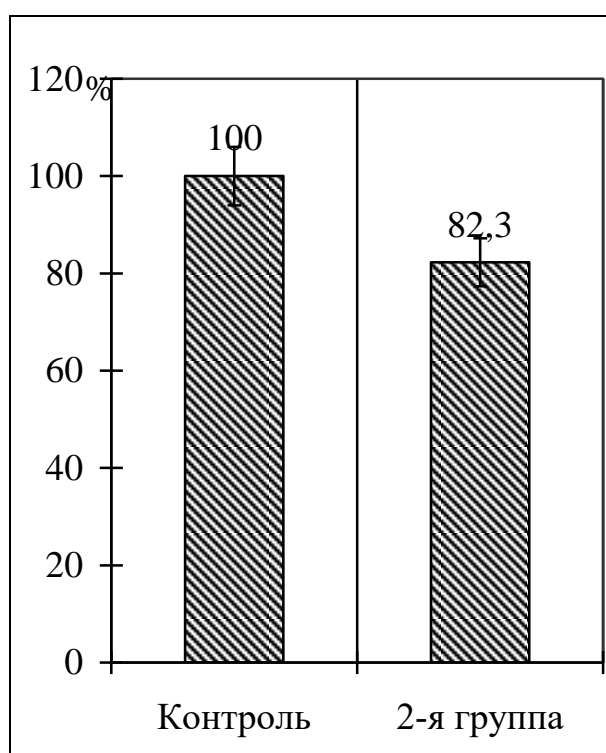


Рисунок 5.5. Уровень ионизированного кальция в крови пациентов с очаговым рефлекс-гастритом (по сравнению с контролем, принятым за 100%).

Учитывая преобладание у пациентов 2-й группы симпатикотонии, а также важную роль внеклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в механизме нейромышечной трансдукции и функционировании ИКК, можно ожидать изменение эффективной регуляции двигательной активности пилорического сфинктера. Причиной данного явления может стать нарушение антродуоденальной координации, обусловленной гипокальциемией.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

6. Дубовик Д.С. Особенности гуморального контроля моторной активности пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Д.С.Дубовик, Н.Н. Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2019.– № 3(153).– С.145-151.
7. Дубовик Д.С. Значение протекторных мукозальных механизмов в патогенезе дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с рефлюкс-гастритом / Д.С.Дубовик, Н.Н.Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2020.– № 5 (158).– С. 60-67.
8. Бондаренко Н.Н. Прогностическая значимость молекулярных регуляторов состояния антрального сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом / Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Архив клинической и экспериментальной медицины.– 2020.– Т. 29, № 4.– С. 350-353.
9. Игнатенко Г.А. Состояние патогенетических механизмов контроля гастринпродуцирующих клеток у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Г.А. Игнатенко, Д.С. Дубовик // Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...Болезнь». – 2020, Донецк. - С.190.
10. Дубовик Д.С. Состояние локальных модуляторов моторики пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Д.С. Дубовик // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience». Нижний Новгород, 2021.– С. 47

ГЛАВА 6

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫХ
МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЯ АНТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ
КООРДИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМ И ОЧАГОВЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА**

С целью анализа патогенетических механизмов дуоденогастрального рефлюкса при разных типах рефлюкс-гастрита были изучены корреляционные связи между показателями, отражающими вегетативный тонус и двигательную активность пилорического сфинктера.

У пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом установили средней силы прямую корреляционную связь для пары ИК-d сфинктера в фазу сокращения (ИК-dФС) ($r=0,325$), тогда как в контрольной группе значения показателя были значимо выше - $r=0,638$ (рисунок 6.1). Самой слабой корреляционная связь между данными показателями отмечалась у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом $r=0,260$ (рисунок 6.2). Очень слабые и недостоверные корреляционные связи между ИК и d сфинктера в фазу прохождения перистальтической волны (ИК-dФПВ) наблюдали у обследованных пациентов: в 1-й группе $r=0,277$, во 2-й группе $r=0,196$, а в контрольной группе корреляционная связь составила $r=0,304$. Выявленные особенности взаимосвязи указанных признаков свидетельствуют о снижении влияний центральных вегетативных механизмов регуляции моторики пилорического сфинктера при дуоденогастральном рефлюксе в течение всех фаз мигрирующего моторного комплекса [63, 193].

Вклад центральной рефлекторной парасимпатической регуляции оценили по взаимосвязи показателя вегетативной реактивности (ВР=степень изменения содержания белка в слюне) и изменений диаметра сфинктера в различные фазы мигрирующего моторного комплекса. Так, по силе корреляционной связи между ВР и d сфинктера в фазу сокращения (ВР-dФС)

группы расположились следующим образом: 1-я группа > контроль > 2-я группа, а значения коэффициентов корреляции составили соответственно - $r=0,646$, $r=0,420$ и $r=0,333$. Очевидно, выраженная парасимпатикотония и парасимпатикотония у пациентов 1-й группы обеспечивала тонус пилорического сфинктера в фазу сокращения. Однако, в фазу прохождения перистальтической волны сила корреляционной связи между ВР и d сфинктера (ВР-dФПВ) у обследованных пациентов имела другой вид: в 1-й группе $r=0,548$, во 2-й группе $r=0,392$, а в контрольной группе корреляционная связь была сильнее и составила $r=0,571$. Характерно, что корреляционная связь между ИК и ВР у пациентов 1-й группы ($r=0,725$) также превышала таковую в контроле ($r=0,686$), что отражает значимость центрального контроля вегетативной реактивности органов пищеварительной системы.

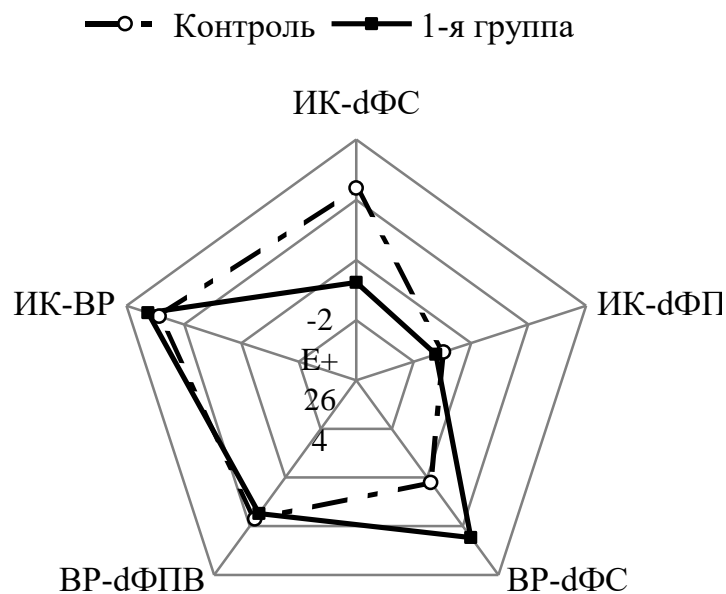


Рисунок 6.1. Корреляционные связи показателей вегетативного статуса и моторной активности пилорического сфинктера у пациентов контрольной и 1-й группы.

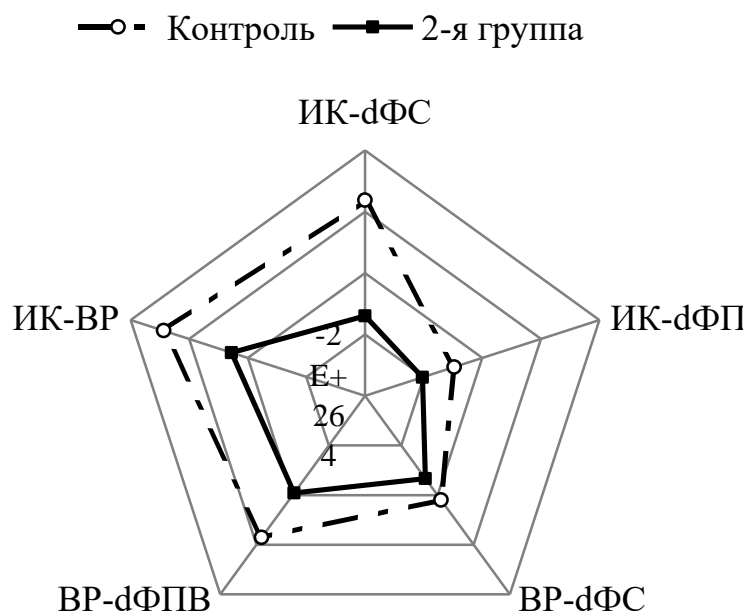


Рисунок 6.2. Корреляционные связи показателей вегетативного статуса и моторики пилорического сфинктера у пациентов контрольной и 2-й группы.

Корреляционный анализ показателей вегетативной реактивности и степени изменения диаметра пилорического сфинктера (Δd) между разными фазами двигательной активности показал, что у пациентов 1-й и 2-й группы степень ингибирования секреции белков слюны прямо коррелировала с уменьшением Δd пилорического сфинктера (соответственно $r=0,683$, $p=0,017$ и $r=0,717$, $p=0,024$), что подтверждает сохранение надсегментарного контроля со стороны блуждающего нерва над моторными функциями пилорического сфинктера. При этом контроль Δd со стороны центральных вагусных влияний имеет наибольшую силу в 1-й группе пациентов ($r=0,754$) по сравнению со 2-й группой ($r=0,557$) и контролем ($r=0,699$).

Представляется важной установленная зависимость между показателем двигательной активности пилорического сфинктера (Δd) и значениями градиента ощелачивания у пациентов с ДГР— значения коэффициента корреляции в 1-й и 2-й группе отражали сильную прямую зависимость, превышающую таковую в контроле (рисунок 6.3).

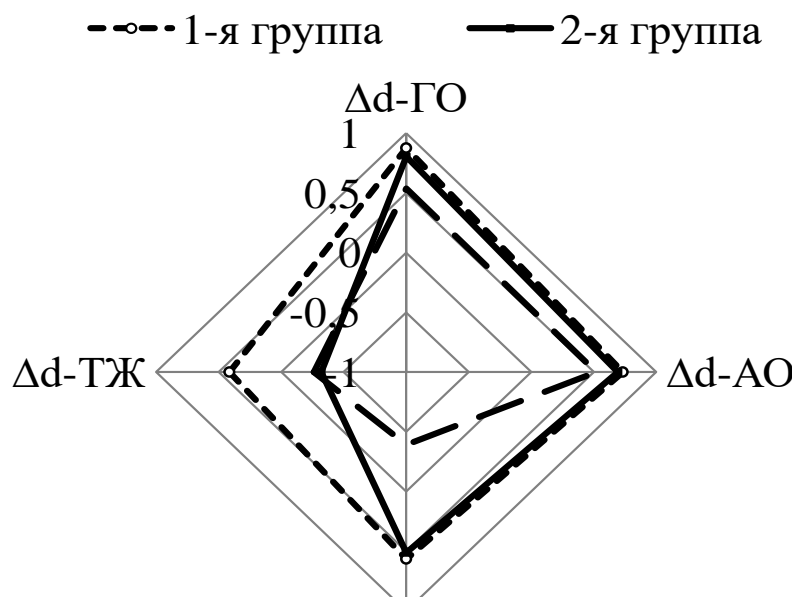


Рисунок 6.3. Коэффициенты корреляции между показателем двигательной активности пилорического сфинктера (Δd) и данными зональной интрагастральной рН-метрии.

Примечание. АОЖ – антральный отдел желудка, ФОЖ – фундальный отдел желудка, ТЖ – тело желудка, ГО – градиент ощелачивания.

У пациентов 1-й группы Δd имел прямую взаимосвязь с рН в теле, фундальном и антральном отделе желудка, причем максимальным был коэффициент корреляции показателя с градиентом ощелачивания ($r=0,875$). По силе корреляционной связи у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом пары расположились следующим образом: $\Delta d\text{-ГО} > \Delta d\text{-АОЖ} > \Delta d\text{-ФОЖ} > \Delta d\text{-ТФЖ}$ и соответственно составили $r=0,875$, $r=0,733$, $r=0,566$ и $r=0,414$. При этом в контрольной группе данные пары признаков хотя и распределились аналогичным способом: $\Delta d\text{-ГО} > \Delta d\text{-АОЖ} > \Delta d\text{-ТФЖ} > \Delta d\text{-ФОЖ}$, однако их значения были разнонаправлены, соответственно $r=0,538$, $r=0,520$, $r=-0,391$ и $r=-0,263$. Во 2-й группе имела место такая же картина - $\Delta d\text{-ГО} > \Delta d\text{-АОЖ} > \Delta d\text{-ФОЖ} > \Delta d\text{-ТФЖ}$, однако в количественном выражении связи отличались: $r=0,804$, $r=0,693$, $r=-0,512$ и $r=-0,320$. Полученные данные свидетельствуют о первостепенном значении ДГР в ощелачивании антрального отдела желудка и

ослаблении его влияния по мере удаления от пилорического сфинктера в проксимальном направлении.

С целью дифференцировки «точек приложения» миоидных регуляторов моторной активности пилорического сфинктера (гладкие миоциты, ИКК, G-клетки) оценены корреляционные связи между показателями чувствительности рецепторов гуморальных регуляторов (серотонина, простагландина E_2 , гистамина и ВИП), с одной стороны, и градиентом ощелачивания антрального отдела желудка, отражающей степень выраженности дуоденогастрального рефлюкса. У пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом обращала на себя внимание максимально сильная непрямая корреляционная связь между ГО и уровнем iCa^{2+} ($r = -0,726$), причем в контроле данная пара отличалась средней силой прямой связи ($r = 0,456$) (рисунок 6.4). Установленный факт подтверждает ведущую роль ионов кальция в контроле моторики пилорического сфинктера и формировании ДГР [68, 73]. Разнонаправленные взаимосвязи имели место у пациентов 1-й группы между показателями ГО-серотонин и ГО-ПГЕ₂ – соответственно $r = -0,225$ и $r = 0,598$, с наиболее тесной прямой связью ПГЕ₂ и градиента ощелачивания. Характерно, что пара ГО-серотонин поменяла знак связи с положительного в контрольной группе на отрицательный в 1-й группе, что свидетельствует о нарушении серотонинергических механизмов патогенеза ДГР

Пациенты 2-й группы отличались инверсией направления связи в паре ГО-ПГЕ₂. Так, если в контроле между данными показателями была прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,371$), то у пациентов 2-й группы связь становилась обратной и более сильной ($r = -0,619$) (рисунок 6.5), что свидетельствует о доминировании эйкозаноидных механизмов контроля двигательной активности пилорического сфинктера у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом. Незначительно отличалась от контроля сила связи в паре ГО- iCa^{2+} , что говорит о сохранении кальциевых механизмов индукции сократительного потенциала гладких миоцитов сфинктера.

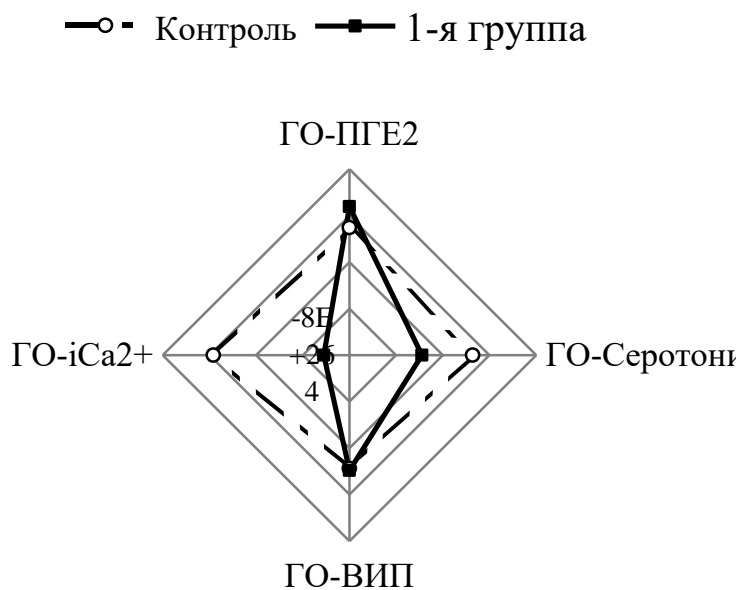


Рисунок 6.4. Коэффициенты корреляции между показателями гуморальной регуляции и градиентом ощелачивания антрального отдела желудка у пациентов 1-й группы.

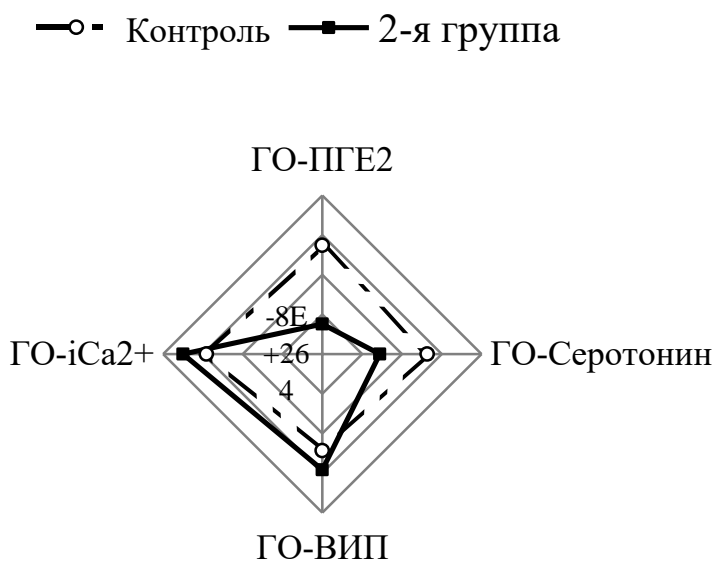


Рисунок 6.5. Коэффициенты корреляции между показателями гуморальной регуляции и градиентом ощелачивания антрального отдела желудка у пациентов 2-й группы.

Кальций-зависимые механизмы регуляции моторики пилорического сфинктера отражала корреляционная связь между его Δd в разные фазы мигрирующего моторного комплекса и уровнем iCa^{2+} . В контроле данная связь была сильной и прямой, максимальной среди обследованных групп пациентов, составив $r=0,707$, тогда как в 1-й группе $r=0,551$, а во 2-й группе $r=0,528$ (рисунок 6.6, 6,7). Установленный факт снижения тесноты связи в паре Δd - iCa^{2+} может отражать нарушение ионного контроля сократительной активности как пейсмеккерных клеток (ИКК), так и гладких миоцитов сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритами. Наиболее вероятным видится механизм модуляции серотонинергических влияний на ИКК, опосредованных iCa^{2+} , поскольку корреляционная связь в паре iCa^{2+} -серотониновые рецепторы была прямой, сильной и максимальной у пациентов 2-й группы $r=0,752$, тогда как в контроле и у пациентов 1-й группы значения данной связи находились на уровне $r=0,582$ и $r=0,303$ соответственно.

Взаимосвязь iCa^{2+} с чувствительностью рецепторов ПГЕ2 проявлялась у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом сильной обратной корреляционной связью ($r= -0,734$), с очаговым рефлюкс-гастритом – прямой связью средней силы $r=0,419$ против слабой связи в контрольной группе $r=0,182$. Что касается взаимосвязи уровня ионизированного кальция с чувствительностью гистаминовых и VIP-рецепторов, установленной в остром фармакологическом тесте, что корреляционные связи между данными показателями были недостоверные и слабые. Исключением стала средней силы обратная корреляционная связь между iCa^{2+} и гистаминовыми рецепторами у пациентов 2-й группы, которая составила $r= -0,370$.

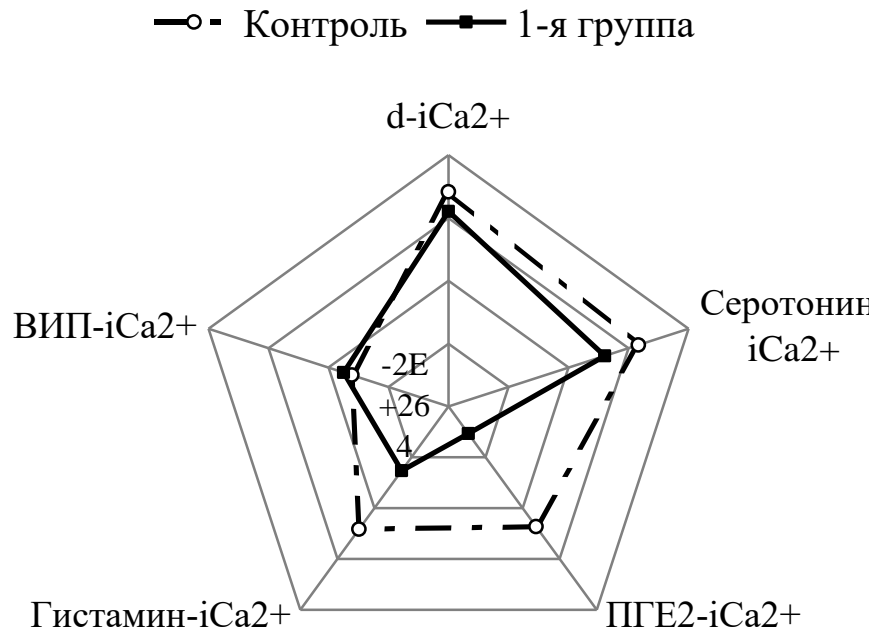


Рисунок 6.6 - Корреляционные связи между кальций-зависимыми показателями миогенной регуляции моторного миграционного комплекса у пациентов 1-й группы.

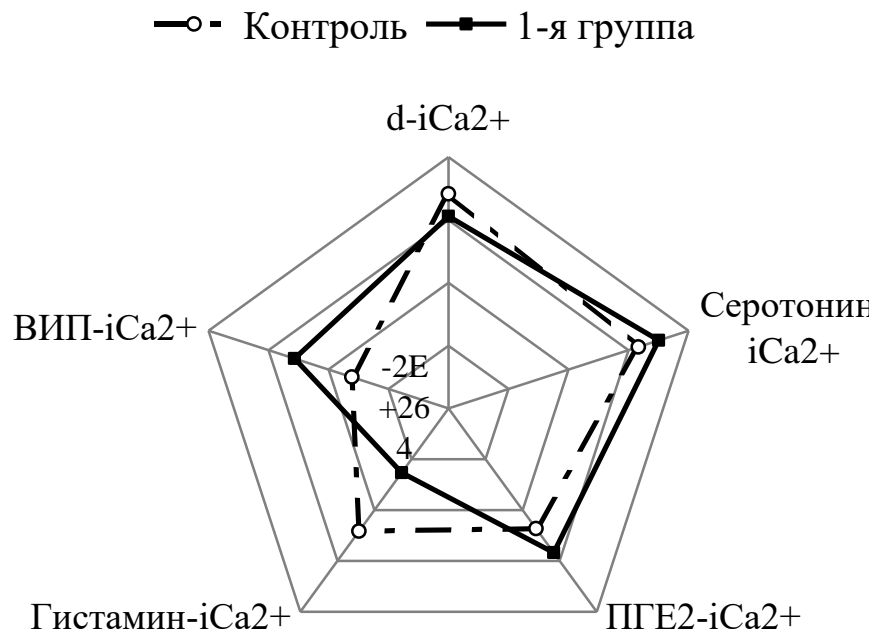


Рисунок 6.7 - Корреляционные связи между кальций-зависимыми показателями миогенной регуляции моторного миграционного комплекса у пациентов 2-й группы.

Таким образом, ведущими патогенетическими механизмами дуоденального рефлюкса и "антродуоденального тормозного механизма" у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом является гуморальное звено, которое проявляется повышенной чувствительностью рецепторов ПГЕ2, вероятно, и гастрина, увеличением секреторной активности пилорических желез желудка и изменением миогенного контроля сокращения сфинктера на фоне гипокальциемии, дисбалансом мощности ноцицептивной афферентации (торможение реакции рецепторов гистамина и ВИП) и доминирование парасимпатикотонии (рисунок 6.8)

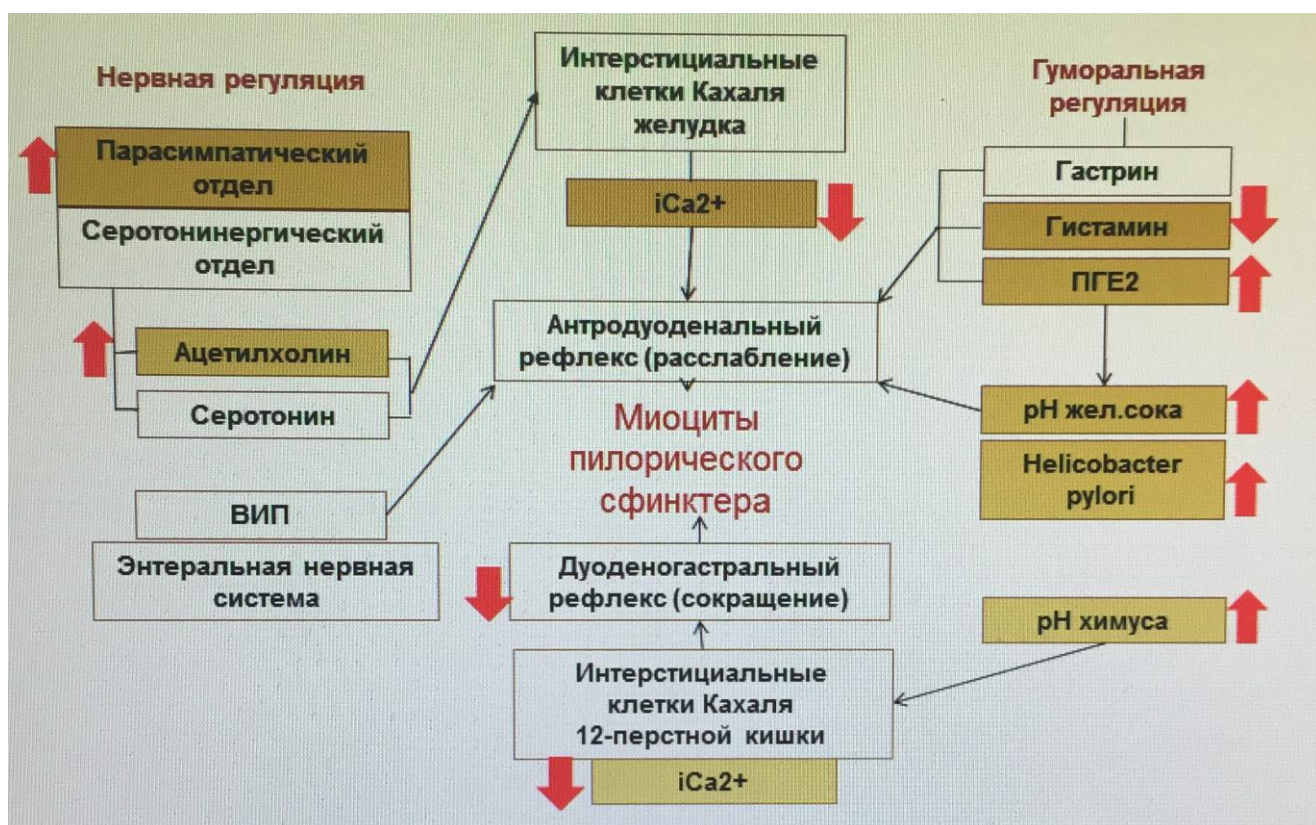


Рисунок 6.8. Схема патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом, обусловленным дуоденогастральным рефлюксом.

У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом формирование дуоденогастрального рефлюкса происходило на фоне нарушения взаимодействия интерстициальных клеток Кахаля и гладких миоцитов пилорического сфинктера, причиной чего могут быть выявленные нарушения баланса между внеклеточной и внутриклеточной концентрации iCa^{2+} , компенсаторно повышенной в ответ на низкую реактивность парасимпатического звена чувствительность рецепторов серотонина, гистамина и вазоинтестинального пептида, причиной которой могла быть высокая обсемененность *H.pylori* и низкие значения pH желудочного содержимого, дисбаланс надсегментарного вегетативного контроля в виде доминирования симпатикотонии (рисунок 6.9).



Рисунок 6.9. Схема патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом, обусловленным дуоденогастральным рефлюксом

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. Бондаренко Н.Н. Патогенетические факторы дисфункции антрального сфинктера у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом / Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Университетская клиника. – 2020. – № 4 (3). – С. 43-48.
2. Бондаренко Н.Н. Прогностическая значимость молекулярных регуляторов состояния антрального сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом / Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Архив клинической и экспериментальной медицины.– 2020.– Т. 29, № 4.– С. 350-353.
3. Дубовик Д.С. Состояние локальных модуляторов моторики пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Д.С. Дубовик // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience». Нижний Новгород, 2021.– С. 47

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вегетативный тонус означает ту деятельность организма, посредством которой регулируется деятельность всех органов в целях поддержания жизни и уравнивания внешних воздействий, достижения полезного результата. Этот вид деятельности задействует организм целиком, с использованием всех механизмов, регулирующих жизненные процессы (нервных и гуморальных) дает возможность организму решать задачи актуальной адаптации и компенсации.

Функциональная система регуляции моторно-эвакуаторной функции желудка сложна и до конца не изучена. Особенно остро стоит вопрос патогенеза дисмоторики сфинктерного аппарата ЖКТ [185].

Моторика желудка регулируется миогенными (спонтанное изменение трансмембранного потенциала миоцита), нервными и гуморальными (гастрин стимулирует моторику желудка, панкреозимин - холецистокинин – угнетает) механизмами. При раздражении блуждающего нерва двигательная активность желудка усиливается, при раздражении симпатических нервов – снижается. Рефлекторная регуляция моторно-эвакуаторной функции желудка осуществляется посредством раздражения хемо- и механорецепторов ротовой полости, пищевода, желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишок (фундоантральный моторный, антрофундальный, энтерогастральный тормозные рефлекс) [196].

На первом этапе исследования был проведен анализ клинико-инструментальных данных обследованных 164 пациентов с ДГР, на основании чего были сформированы 1-я группа (пациенты с диффузным рефлюкс-гастритом, n=79, 48,17% случаев) и 2-я группа (пациенты с очаговым рефлюкс-гастритом, n=85, 51,83% случаев). При эндоскопическом исследовании у пациентов 1-й группы регистрировали гиперемию и диффузный отек слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. При ФЭГДС слизистая оболочка желудка пациентов 2-й группы характеризовалась

преимущественно отеком и очаговой гиперемией антрального отдела (76,47% случаев, n=65) или сочетанием очаговой гиперемии в фундальном и антральном отделах желудка (23,52%, n=20).

Вегетативный тонус – это степень функционального напряжения (базальный уровень активности) того или иного органа или физиологической системы (пищеварительная, сердечно-сосудистая, дыхательная и др.) в состоянии относительного покоя. Он определяется поступающей на орган эфферентной импульсацией по постганглионарным симпатическим и парасимпатическим волокнам. На вегетативный тонус оказывают влияния сегментарные и надсегментарные вегетативные центры. Влияние сегментарных вегетативных центров определяет тонус внутри системы, а надсегментарных – в организме в целом. В ходе оценки надсегментарных центров ВНС у лиц контрольной группы определили значения ИК, которые у 60% (n=18) составили $3,6 \pm 1,5$ (95% ДИ 2,1 -6,0%);, а у 40% (n=12) были отрицательными - $5,2 \pm 2,4$ (95% ДИ -2,8-7,7%), что свидетельствовало об уравновешенности влияний симпатического и парасимпатического отделов. У пациентов 1-й группы (n=79) значения индекса составили $-37,8 \pm 5,1$ (95% ДИ -32,5-44,0), тогда как у пациентов 2-й группы (n=85) выявили повышение значений ИК до $22,6 \pm 3,5$ (95% ДИ 18,9-26,3), что свидетельствовало о преобладании тонуса парасимпатического отдела в 1-й группе и симпатикотонии – во 2-й группе.

Высвобождение ацетилхолина после стимуляции блуждающего нерва, как было показано, ослабляет воспаление и кишечную непроходимость в результате манипуляций с кишечником [17]. Также известно, что целостность слизистой оболочки кишечника имеет решающее значение для гомеостаза, обеспечивая защитный барьер между пищевыми антигенами и кишечной микробиотой. Снижение толерантности к микробиоте является признаком воспалительных состояний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит [20], в то время как снижение толерантности к пищевым антигенам связано с пищевой непереносимостью и аллергией [133]. В обоих случаях несоответствующая и чрезмерная активация иммунной системы приводит к

повреждению тканей и, возможно, к сепсису. Известно, что иммунные клетки слизистой и подслизистой оболочки кишечника, включая Т-клетки, дендритные клетки, тучные клетки и кишечные глиальные клетки, содержат никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и, следовательно, являются потенциальными мишенями противовоспалительного пути вагуса [53, 54, 55].

Закономерно, после экспериментальной ваготомии, мыши имели повышенную восприимчивость к воспалительным заболеваниям, таким как колит, следующим за раздражением слизистых оболочек [27, 215].

В то время как в большинстве исследований изучалась важная роль холинергического противовоспалительного пути в патофизиологических условиях, другие исследования продемонстрировали, что энтеральный липид подавляет высвобождение мезентериальных цитокинов [144], возможно, за счет действий, включающих активацию афферентных рецепторов блуждающего нерва [158], что позволяет предположить, что этот блуждающий рефлекс также может активироваться в физиологических условиях.

Основным источником группы цитокинов, участвующих в патофизиологии воспаления, является селезенка. До недавнего времени нейроанатомия парасимпатической иннервации селезенки была предметом споров, однако недавно было продемонстрировано, что блуждающий нерв не иннервирует селезенку напрямую, а, скорее, иннервирует селезенку косвенно через коллатеральные ветви к ганглию целиакии. Ацетилхолин, высвобождаемый из этих вагусных эфферентов, активирует никотиновые рецепторы, в частности $\alpha 7$ субъединицы никотиновых рецепторов на адренергических нейронах в пределах этого превертебрального ганглия, что приводит к высвобождению норадреналина в селезенке; активация адренорецепторов селезенки стимулирует выработку ацетилхолина Т-клетками селезенки, что, в свою очередь, подавляет выработку иммунных медиаторов [144].

С теоретической точки зрения знание о том, что ЦНС через блуждающий нерв может способствовать восстановлению гомеостаза за счет модуляции

воспалительных реакций, обеспечивает средства, с помощью которых активация холинергического противовоспалительного пути может использоваться для расшифровки патогенеза различных заболеваний. Стимуляция блуждающего нерва и активация кишечных никотиновых холинергических рецепторов, безусловно, доказали свою эффективность при лечении различных доклинических моделей воспаления кишечника и сепсиса [55], хотя доказательств этой концепции на людях все еще нет.

В качестве критерия вегетативной реактивности пищеварительной системы нами применялась рефлекторная стимуляция секреции слюны. Во время стимуляции афферентная импульсация поступает по парасимпатическим нервным волокнам от верхнего и нижнего слюноотделительных ядер ствола мозга. Эти ядра возбуждаются вкусовыми и тактильными стимулами от языка и других областей ротовой полости и глотки, а также рефlekсами, возникающими в желудке и верхнем отделе кишечника. Парасимпатическая стимуляция также усиливает кровоток в слюнных железах, обильную секрецию жидкой слюны. Усиление адренергических нервных влияний на слюнные железы сопровождается выделением небольшого количества вязкой густой слюны с большим содержанием муцина, органических соединений и малым количеством солей, поэтому симпатические нервы называют трофическими для слюнных желез. Ограничение слюноотделения при усилении адренергических нервных влияний сочетается с сужением кровеносных сосудов слюнных желез и уменьшением в них интенсивности кровотока.

Оценка вегетативной реактивности путем индукции условнорефлекторной реакции в 1-й группе продемонстрировала значительный вклад вагусных влияний в реактивность ВНС, поскольку уровень белка в слюне после условнорефлекторного теста снижался на $67,22 \pm 3,08\%$ по сравнению с базальным ($p < 0,001$). Во 2-й группе выявили снижение парасимпатического компонента, что проявлялось недостоверным снижением содержанием белка в слюне в ответ на стимуляцию вкусовых рецепторов на $5,79 \pm 1,30\%$ по сравнению с базальным (против $39,45 \pm 1,84\%$ в контроле). При

этом данные изменения у пациентов 1-й группы с диффузными воспалительными изменениями слизистой оболочки можно трактовать как парасимпатикотонию в сочетании с парасимпатическим типом реактивности, а у пациентов 2-й группы с очаговыми изменениями слизистой оболочки желудка - как выраженную симпатикотонию с ареактивностью парасимпатического звена [81]. Во всех случаях в обеих группах имел место дисбаланс основных надсегментарных звеньев вегетативной регуляции.

Натощак стенка желудка сокращается слабо, периодически возникают так называемые «голодные» сокращения или миграционный моторный комплекс. В желудке возникают три основных вида движений: перистальтические волны, систолические сокращения пилорической части и тонические (уменьшение размера полости дна и тела желудка). В минуту возникает около трех перистальтических волн. Их частота определяется влиянием нервных и гуморальных факторов [62, 219].

Переход содержимого желудка в кишечник определяется рядом факторов:

- (1) объемом желудочного содержимого,
- (2) разницей давления между антральным отделом желудка и двенадцатиперстной кишки,
- (3) консистенцией желудочного химуса,
- (4) осмотическим давлением,
- (5) температурой,
- (6) рН химуса.

Во время интервала между приемами пищи двигательная активность желудочно-кишечного тракта млекопитающих колеблется между периодами покоя (фаза I) и различными уровнями активности (нерегулярные, фаза II, или каудально мигрирующие всплески сокращений, фаза III). Данный процесс называют мигрирующий моторный комплекс. Во время этих фаз проксимальный желудок испытывает тоническое сокращение (опосредованное блуждающим нервом), а последующие чередующиеся периоды покоя или

активности происходят синхронно с двигательной активностью антрального отдела и проксимального отдела тонкой кишки. Прием пищи и ее транспортировка от желудка к верхнему отделу тонкой кишки нарушают эти циклические паттерны активности и вызывают длительное расслабление проксимального отдела желудка [62].

Сегментарные реакции нервной регуляции в виде поддержания тонуса пилорического сфинктера у пациентов обеих групп были ослаблены, что подтверждают количественные показатели моторной активности пилорического сфинктера, полученные при ФЭГДС. У пациентов 1-й группы несостоятельность привратника проявлялась неполным смыканием его просвета в фазу сокращения ($1,20 \pm 0,25$ см) (в контроле $0,21 \pm 0,10$ см) и максимальной дилатацией просвета в фазу прохождения перистальтической волны ($2,18 \pm 0,41$ см) (в контроле $0,36 \pm 0,10$ см) (рис. 2), при этом степень прироста линейного размера сфинктера (Δd) в составила $0,98 \pm 0,11$ см, что в 6,53 раза превысило таковую в контрольной группе ($p < 0,001$) ($0,15 \pm 0,1$ см).

Во 2-й группе средний диаметр пилорического отверстия составил $0,47 \pm 0,15$ см в фазу сокращения и $0,75 \pm 0,14$ см в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны (рис. 3). Степень прироста линейного размера сфинктера (Δd) в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны, отражающая двигательную активность сфинктера, у пациентов данной группы превысила таковую в контроле в 1,86 раза ($p < 0,05$) и составила $0,28 \pm 0,10$ см против $0,15 \pm 0,1$ см в контрольной группе.

Стратегическое расположение некоторых частей ядер блуждающих нервов в стволе головного мозга за пределами гематоэнцефалического барьера делает их доступными для различных циркулирующих гормонов, нейромодуляторов и цитокинов, которые могут изменять чувствительность блуждающих нейронов, а также изменять их способность интегрировать и обрабатывать огромное количество объем входных сигналов, которые они получают от внутренних органов, а также от других областей ЦНС.

Очевидно, что имеет место значительная степень пластичности областей ЦНС, участвующих в координации и регуляции функций ЖКТ. В частности, ваго-вагусные рефлексы обнаруживают удивительную степень гибкости. В то время как несколько разрозненных исследований показали, что измененные ваго-вагусные рефлексы могут играть значительную роль в развитии и поддержании ряда патофизиологических состояний, еще многое предстоит узнать о нормальной физиологии блуждающих рефлексов и роли, которую оказывают высшие центры ЦНС. их функция. Большой объем работ продемонстрировал, что периферическая активность и реакция сенсорных нейронов блуждающего нерва варьируются в зависимости от статуса питания - поэтому активация блуждающих рефлексов будет зависеть от текущих метаболических и физиологических условий.

Корреляционный анализ показателей вегетативной реактивности и диаметра пилорического сфинктера в разные фазы двигательной активности показал, что у пациентов 1-й и 2-й группы степень ингибирования секреции белков слюны (вегетативная реактивность) прямо коррелировала с уменьшением Δd пилорического сфинктера (соответственно $r=0,683$, $p=0,017$ и $r=0,717$, $p=0,024$), что подтверждает сохранение надсегментарного контроля со стороны блуждающего нерва над моторными функциями пилорического сфинктера.

Изменение интенсивности и характера афферентной информации, поступающей по чувствительным волокнам вагуса, изменяет центральные механизмы регуляции ЖКТ и баланс между активностью симпатического и парасимпатического отделов ВНС [45, 106]. При неадекватной стимуляции в условиях повреждения и/или воспаления афферентные сигналы по чувствительным волокнам блуждающего нерва достигают ЦНС, где они воспринимаются как ноцицептивные.

Ранее исследовали роль вегетативный гомеостаза в иммунном реагировании в ответ на инфекцию, включая *H. Pylori*, у пациентов с хроническим гастритом [121, 137], эрозивно-язвенными заболеваниями

желудка и двенадцатиперстной кишки [6, 20]. Результаты исследований последних лет показывают, что степень обсемененности *Helicobacter pylori* влияет на активность и тяжесть воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Так, при наличии максимального числа микроорганизмов в поле зрения (++++) морфологическая картина структуры слизистой оболочки антрального отдела желудка соответствует выраженному активному воспалению. Авторы отмечали структурные изменения как эпителиального пласта, так и базальной мембраны и собственной пластинки слизистой оболочки, что приводило к нарушению функционирования органа в целом. Гистохимически определяли незрелость продуцируемого клетками эпителия муцина, что ослабляло его защитную функцию. Ослабление связи эпителиального пласта с базальной мембраной, а также ее деструкция могли быть причиной образования микроэрозий. Морфологически определялось нарушение регенераторных процессов. При выраженном активном воспалении резко уменьшается количество митотически делящихся клеток эпителия. Собственная пластинка слизистой оболочки была усиленно инфильтрирована клетками лимфо-плазмоцитарного ряда, а также эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами. Это указывало на активизацию их фагоцитарных функций и на напряженность иммунных реакций, протекающих в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, а также обуславливает деструктивное действие этих клеток на клетки ткани.

Слабая степень обсемененности *Helicobacter pylori* в 56% наблюдений соответствует морфологической картине слабоактивного или неактивного гастрита [135, 142]. При этом эпителиальный пласт сохраняет свою структуру на большей протяженности биоптата, но отмечаются также и места его уплощения. Клеточная плотность инфильтрата достоверно снижена за счет снижения числа клеток-иммигрантов, одновременно отмечено увеличение объемной доли клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса. Показателем восстановления трофики соединительно-тканной пластинки слизистой оболочки желудка служит нормализация микроциркуляторного

русла и рост митотического индекса. Заключение. Разная степень обсемененности *Helicobacter pylori* влияет на структуру и функцию слизистой оболочки желудка, на активность и тяжесть воспалительного процесса в ней. Следовательно, изучение динамики морфометрических параметров слизистой оболочки желудка при разной степени обсемененности *Helico-bacter pylori* дает возможность оценить роль этого микроорганизма, а также осуществлять прогнозирование состояния единой системы «микроб—хозяин» [23, 24, 26].

Влияние же обсемененности слизистой оболочки желудка *H.pylori* на регуляцию моторной функции пилорического сфинктера осталось вне поля зрения исследователей.

Нами проведена оценка взаимосвязи изменений обсемененности *H.pylori* (высокая, средняя, низкая), рН желудочного содержимого и моторики пилорического сфинктера. Пациенты 1-й группы отличались высокой степенью инфицированности *H.pylori* у 62,02% обследуемых (n=49), причем по степени убывания показателя отделы желудка расположились следующим образом: антральный > фундальный > тело. У пациентов 2-й группы имела место наименьшая плотность обсеменения, с низкой инфицированностью в антральном отделе в 91,76% случаев (n=78).

Недавнее исследование [121] пролили дополнительный свет на сложные взаимодействия, приводящие к гастриту, вызванному *H. pylori*. Они определили, что специфические к *H. pylori* CD4 + Т-клетки, клетки врожденного иммунитета, экспрессирующие общую гамма-цепь цитокинов и IFN- γ , необходимы для развития гастрита у мышей, тогда как клетки Th1 - нет. Это исследование предполагает, что IFN- γ , секретируемый другими подмножествами клеток (возможно, функциональными клетками врожденного иммунитета), является основным фактором гастрита. Простагландинам, как гастроинтестинальным гормонам и местным тканевым регуляторам, отводится основная роль в гормональном контроле состояния слизистой оболочки ЖКТ. Они высвобождаются в просвет желудка и кишечника под воздействием нейрогуморальной стимуляции. Эндогенные простагландины вовлечены в

процесс поддержания целостности слизистой оболочки, регуляции ее кровоснабжения и защиты от потенциальных повреждающих факторов [151].

Для оценки влияния кислотности желудочного содержимого и $H. pylori$ на эффективность локальной гуморальной регуляции ДГР проанализированы результаты рН-метрии трех различных отделов желудка: фундального, антрального и тела. В контрольной группе по данным рН-метрии в фундальном, антральном отделах и теле желудка уровень фундальной кислотности составил $3,18 \pm 0,31$ ед. (95% ДИ 2,92-3,47 ед.).

В 1-й группе пациентов (с диффузным рефлюкс-гастритом) в теле желудка имела место сходная с контролем, тогда как в фундальном и антральном отделах рН достоверно смещалась в щелочную сторону – соответственно составила $2,8 \pm 0,10$ и $3,2 \pm 0,15$ ед. В антральном отделе желудка рН желудочного сока у обследованных пациентов данной группы была выше контрольной на $56,27 \pm 3,01\%$ ($p < 0,05$). Уровень ГО составил $37,6 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) и превышал контрольный ($13,4 \pm 1,2\%$), что объясняется однонаправленной дистальной динамикой «ощелачивания» рН благодаря значимому вкладу ДГР.

У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом (2-я группа) фундальная и антральная кислотность были существенно выше, чем в группе контроля, рН соответственно равнялась $2,0 \pm 0,13$ и $2,5 \pm 0,12$ ед., ($p < 0,05$). При данной форме гастрита расчетные значения градиента ощелачивания (ГО) были близкими к таковым у лиц контрольной группы (соответственно $17,9 \pm 1,1\%$ и $13,4 \pm 1,2\%$, $p > 0,05$), что отражает уменьшение вклада ДГР в ощелачивание антрального отдела желудка у больных очаговым рефлюкс-гастритом.

Кислотность желудочного сока непостоянна и варьирует в широких пределах. У взрослого человека в течение суток образуется и выделяется около 2–2,5 л желудочного сока, имеющего кислую реакцию (рН 1,5–1,8). Главный неорганический компонент желудочного сока – соляная кислота, которая находится в свободном и связанном с белками состоянии.

Гастрин синтезируется в антральной части желудка G-клетками (не однороден по количеству аминокислотных остатков в молекуле), гидролизует белки при рН 3,2–3,5 [187]. Таким образом, максимальная протеолитическая активность желудочного сока, до 95 % обеспечиваемая пепсином и гастрином, проявляется в диапазонах рН от 1,5 до 2,0 и от 3,2 до 3,5. Соотношение содержания в желудочном соке пепсина и гастрина определяется рН желудочного сока и ходом желудочной секреции, колеблется от 1 : 1,5 до 1 : 6 и меняется в динамике нормального процесса пищеварения, а также при его патологии.

Желудочная секреция – сложный физиологический процесс, регулируемый взаимодействием гормональных и нервных механизмов.

Безусловно-рефлекторное отделение желудочного сока начинается с момента попадания пищи в ротовую полость и связано с возбуждением механо- и хеморецепторов ротовой полости, глотки, пищевода. Импульсы по афферентным волокнам язычного (V пара черепно-мозговых нервов), языкоглоточного (IX пара) и верхнего гортанного (X пара) нервов поступают в центр желудочного сокоотделения в продолговатом мозге. От центра импульсы по эфферентным волокнам блуждающего нерва передаются к железам желудка, что приводит при участии ацетилхолина, гастрина и гистамина к усилению секреции желудочного сока, обладающего большой протеолитической активностью и кислотностью, и подготавливает желудок заранее к приему пищи. Торможение секреции желудочного сока происходит за счет раздражения эфферентных симпатических волокон, идущих из центров спинного мозга.

Импульсы, передающиеся по афферентным волокнам блуждающего нерва в продолговатый мозг, определяют функциональный ответ ВНС, который затем по эфферентным волокнам направляется к секреторным клеткам. N. vagus влияет на желудочную секрецию несколькими путями:

(1) при прямом контакте с клетками собственных желез (возбуждение ацетилхолином М3-холинорецепторов), через внутрижелудочные нервные сплетения,

(2) посредством иннервации G-клеток антральной части желудка, продуцирующих гастрин.

Гастрин повышает активность главных, но в большей степени обкладочных клеток. Под влиянием блуждающего нерва усиливается также продукция гистамина энтерохромаффиноподобными ECL-клетками желудка. Гистамин, взаимодействуя с H₂-гистаминовыми рецепторами обкладочных клеток, повышает секрецию желудочного сока высокой кислотности с низким содержанием пепсинов. Таким образом, секреция соляной кислоты стимулируется гистамином, гастрином, возбуждением холинергических рецепторов и блокируется соответственно антагонистами H₂-рецепторов, ингибиторами гастрина (секретин, холецистокинин, глюкагон), антихолинергическими веществами.

Растяжение желудка при поступлении в него пищи также повышает продукцию гастрина и стимулирует желудочную секрецию. В свою очередь, снижение рН в антральной части желудка до 1,0–1,5 вызывает прекращение секреции соляной кислоты – эффект ацидификации антрума (физиологический тормозной механизм) [158].

Представляется важным установленная зависимость между показателем двигательной активности пилорического сфинктера (Δd) и значениями градиента ощелачивания у пациентов с ДГР (рис. 4) – значения коэффициента корреляции в 1-й и 2-й группе отражали сильную прямую зависимость, превышающую таковую в контроле.

Таким образом, установлено, что активное защелачивание антрального отдела желудка при диффузном рефлюкс-гастрите у пациентов 1-й группы, сопровождается большей степенью заселения *H. pylori* тела, а закисление содержимого желудка у пациентов 2-й группы – меньшей степенью

инфекционной колонизации. Вероятным антихеликобактерным механизмом может быть рефлюкс желчи в антральный отдел желудка.

С целью установления чувствительности клеток-мишеней (гладких миоцитов, ИКК) к гуморальным молекулярным регуляторам проводили инкубацию с различными дозами (1, 5 и 10 мкМ) серотонина адипината продемонстрировала дозозависимое увеличение агрегации тромбоцитов. У 94,93% пациентов 1-й группы не выявили достоверных отличий чувствительности рецепторов серотонина от таковой у пациентов контрольной группы - средняя эффективная концентрация серотонина адипината (EC50) составила 8,50 мкМ (против 8,86 мкМ в контроле), что проявлялось наибольшим приростом степени агрегации тромбоцитов преимущественно в диапазоне высоких концентраций лиганда. У 5,07% пациентов дозозависимое повышение степени агрегации тромбоцитов отмечалось уже при низких концентрациях лиганда, а EC50 серотонина адипината была ниже таковой в контрольной группе на $40,21 \pm 3,18\%$ ($p < 0,05$), составив 5,30 мкМ. Данный факт свидетельствует о доминировании нормальной чувствительности серотониновых рецепторов у пациентов с диффузным поражением слизистой оболочки желудка.

Анализ полученных результатов позволяет говорить об отсутствии нарушений модулирующей функции серотонинергического отдела вегетативной нервной системы на моторную функцию стенки желудка у пациентов 1-й группы, опосредованной 5-НТ1А-, 5-НТ3- и 5-НТ4-рецепторами энтеральных нейронов и гладких миоцитов [138, 143]. Кроме того, учитывая участие серотониновых рецепторов в регуляции регулярных и нерегулярных осцилляций в клетках Кахаля посредством 5-НТ2- (в том числе 5-НТ2В-рецепторов), 5-НТ3- и 5-НТ4-рецепторов [10, 108], можно считать адекватной пейсмеккерную функцию ИКК. Во 2-й группе чувствительность серотониновых рецепторов тромбоцитов была повышена, что подтверждают сниженные по сравнению с контролем значения EC50 серотонина адипината (4,2 мкМ, на 52,6% меньше контрольной, $p < 0,001$). Данный факт свидетельствует о компенсаторном характере серотониновой нейромедиации, учитывая низкую

реактивность парасимпатического звена в надсегментарном вегетативном контроле сократительной активности гладких миоцитов.

Установлено, что 60–90% серотонина в организме человека продуцируется в ЖКТ, а более 90% серотонина ЖКТ секретируется энтерохромаффинными клетками [149, 156]. Серотонин играет важную роль в регуляции моторики ЖКТ, секреции соляной кислоты, транспорте хлора в эпителии 12-перстной кишки [223], секреции бикарбонатов в ней. Кроме того, серотонин является вазоактивным агентом, проагрегантом и мощным иммуномодулятором [138, 218]. 5-НТ может регулировать в лейкоцитах такие процессы, как миграцию, фагоцитоз, секрецию цитокинов [91]. В 12-перстной кишке при действии пептических факторов (кислоты, желчи, ферментов) отмечается увеличение продукции серотонина, обеспечивающего острый секретогенный эффект и усиление моторики [82]. Интересно, что функциональная система холинергической регуляции сопряжена с 5-НТ [72, 84, 139], а снижение эффектов стимуляции ацетилхолином никотиновых ($N\alpha 7$) холинорецепторов (АХ) опосредованно уменьшением содержания 5-НТ [72? 197]. Выявленная у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом повышенная чувствительность серотониновых рецепторов на фоне симпатикотонии можно трактовать как компенсаторную реакцию, направленную на нивелирование эффекта ослабленной парасимпатической вегетативной реактивности. У пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом данная реакция не наблюдалась в связи с выраженной парасимпатикотонией и парасимпатикотонией в большинстве случаев.

В гуморальном контроле моторной активности мышечной оболочки желудка основная роль отводится гастроинтестинальным гормонам и местным тканевым регуляторам — простагландинам. ПГЕ2 и ПГF2 α вырабатываются в слизистой оболочке органов ЖКТ под воздействием нейрогуморальной стимуляции. Описанное в литературе релаксирующее действие ПГЕ2 на гладкие миоциты послужило основанием для оценки чувствительности простагландиновых клеточных рецепторов у пациентов с ДГР.

При инкубации суспензии тромбоцитов пациентов 1-й группы с простагландином E2 у 96,47% пациентов выявили повышение агрегации тромбоцитов, причем степень увеличения показателя нарастала дозозависимым способом. EC50 для простагландина E2 составила 1,15 мкМ, что отражает повышенную чувствительность простагландиновых рецепторов по сравнению с контрольной группой (3,3 мкМ). У пациентов 2-й группы с очаговым рефлюкс-гастритом установили сниженную чувствительность рецепторов ПГЕ2, при этом EC50 составила 9,5 мкМ, что в 2,87 раза превышает таковую в контроле.

Простагландины, синтезируемые с помощью циклооксигеназы-2, повышают чувствительность ноцицепторов, что снижает болевой порог, способствует развитию воспалительной реакции за счет стимуляции секреции интерлейкина-1бета и фактора некроза опухоли-альфа. В настоящее время доказано, что простагландины оказывают противоположное действие на стимуляцию адренергической и холинергической систем: ПГЕ усиливают действие симпатико-адреналовой системы, а ПГF — активизируют влияние холинергической (парасимпатической) системы. В свою очередь нейромедиаторы оказывают существенное влияние на синтез простагландинов. Так, норадреналин и допамин определяют направление синтеза простагландинов, сдвигая его в сторону ПГF [119].

Одним из интересных биологических эффектов простагландинов является антисекреторное, противоязвенное действие, которое обусловлено прекращением выделения хлористоводородной (соляной) кислоты и пепсина в желудочно-кишечном тракте.

Модуляторами ноцицептивной афферентации в слизистой оболочке желудка являются гистамин и ВИП. В ходе анализа динамики изменений двигательной активности пилорического сфинктера после фармакологической блокады гистаминовых и ВИП-рецепторов в 1-й группе установили слабо выраженные реакции моторики пилорического сфинктера на ингибирование гуморальных факторов (табл. 2), что может быть обусловлено доминирующим стимулирующим эффектом вагуса.

Иная картина наблюдалась во 2-й группе, где достоверно возрос диаметр сфинктера на фоне блокировки гистамина, что свидетельствует о значимом влиянии гистамина на моторику гладких миоцитов пилорического сфинктера посредством повышения внутриклеточного уровня цАМФ.

Возможным механизмом разнонаправленных физиологических свойств гладких миоцитов сфинктеров (тонических) и стенки желудка (фазных) может быть вовлечение различных внутриклеточных эффекторных систем – не только цАМФ-, цГМФ-зависимых ферментов, но также Ca^{2+} -зависимых протеинкиназ [56]. В этой связи выявленная нами повышенная чувствительность рецепторов ПГЕ2 может сопровождаться изменением проницаемости плазмолеммы клеток для ионов Ca^{2+} и Na^{+} , активацией ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном соединении, увеличением или уменьшением внутриклеточного уровня цАМФ в гладких миоцитах и/или ИКК [132], что определяется содержанием Ca^{2+} в крови.

Кроме того, все популяции ИКК в желудочно-кишечном тракте экспрессируют Ca^{2+} -активированный Cl^{-} канал, $Ano1$ [89] и активация $Ano1$ является фундаментальной для физиологических функций данных клеток. Фармакологический антагонизм или генетическое устранение $Ano1$ вызывает потерю активности клеток водителя ритма и дефекты постганглионарных нейронных реакций. Каналы $Ano1$ отвечают за генерацию спонтанных переходных внутренних токов и деполяризацию, известных как унитарные потенциалы или спонтанные переходные деполяризации, которые считаются фундаментальным механизмом трансдукции в ИКК. $Ano1$ является Ca^{2+} - активированным Cl^{-} -каналом, поэтому понимание влияния измененных концентраций iCa^{2+} в организме пациентов с дуоденогастральным рефлюксом является жизненно важным для установления патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера.

Анализ содержания iCa^{2+} в крови 98,33% обследованных пациентов 1-й группы показал снижение аналогичного показателя по сравнению с контрольной группой на $20,78 \pm 2,50\%$ ($p < 0,05$). В этой связи следовало ожидать

нарушение физиологических эффектов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сокращение гладкомышечных клеток, поскольку начальная фаза двухфазного ответа МЗ-мускаринового рецептора является Ca^{2+} -зависимым процессом, происходит через начальную полимеризацию актина, и регулируется Ca^{2+} /кальмодулин-зависимым ферментом, что в итоге приводит к фосфорилированию легкой цепи миозина [56], вызывая первоначальное мышечное сокращение.

Анализ корреляционных связей между изученными показателями. В результате выявили прямую корреляционную связь между повышенной рН желудочного содержимого и чувствительностью рецепторов тромбоцитов к низким дозам ПГЕ2 (1 мкМ) ($r=0,598$ против $r=0,371$ в контроле) при отрицательной связи между кислотностью и уровнем $i\text{Ca}^{2+}$ в крови ($r=-0,726$ против $r=0,456$ в контроле). Смещение рН в щелочную сторону может быть обусловлено как присутствием у пациентов эндоскопических признаков дуоденогастрального рефлюкса, так и ингибирующим влиянием ПГЕ2 на секрецию желудочного сока и повышает выработку слизи, что является цитопротективным эффектом. Отсутствие взаимосвязи между чувствительностью серотониновых рецепторов и рН желудка может свидетельствовать о нарушении модулирующей роли данного отдела нервной системы в прямой и опосредованной G-клетками регуляции секреции компонентов соляной кислоты [158]. Обратная взаимосвязь уровня $i\text{Ca}^{2+}$ с рН желудочного сока может отражать нарушение реализации парасимпатических влияний в контроле секреции компонентов соляной кислоты. Поскольку в норме повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при воздействии ацетилхолина вызывает его аккумуляцию митохондриями, что сопровождается выбросом в цитоплазму эквивалентного количества H^+ . Протоны захватываются H^+/K^+ -АТФазой и при активном участии цАМФ и Ca^{2+} переносятся из клетки в просвет собственной железы желудка.

Повышение значений рН в антральном отделе желудка обследованных пациентов при повышенной чувствительности простагландиновых рецепторов

может отражать отсутствие активирующего эффекта ПГЕ2 на ИКК, а также нарушение функционирования «антродуоденального тормозного механизма», регулирующего высвобождение гастрина и возобновление секреции компонентов соляной кислоты в желудке.

Учитывая многостороннюю роль ионов iCa^{2+} в процессах секреции нейромедиаторов, сокращения, реализации внутриклеточных эффекторных реакций в нервных, мышечных и соединительнотканых клетках, нами изучены корреляционные связи между изученными показателями. В результате у пациентов 2-й группы выявили прямую корреляционную связь между сниженной рН желудочного содержимого и чувствительностью рецепторов тромбоцитов к высоким дозам серотонина адипината (10 мкМ) ($r=0,673$), а также уровнем ионизированного кальция в крови ($r=0,752$), при отрицательной связи между кислотностью и чувствительностью рецепторов простагландина E2 ($r=-0,619$). Взаимосвязь чувствительности серотониновых рецепторов и рН желудка подтверждает роль данного отдела нервной системы в регуляции секреции компонентов соляной кислоты, как прямую, так и опосредованную G-клетками.

Существование корреляционной связи между чувствительностью рецепторов серотонина и уровнем iCa^{2+} можно трактовать с позиций содружественных физиологических эффектов парасимпатического и серотонинергического отделов вегетативной нервной системы на сокращение гладкомышечных клеток, хотя молекулярные механизмы данных эффектов различны. 5-HT₄-рецепторы являются метаботропными G_s-протеин-ассоциированными рецепторами, стимулирующими аденилатциклазу [182], что приводит к увеличению уровня цАМФ. цАМФ опосредует процессы деполяризации и, в частности, определяет амплитуду и частоту медленных волн клеток Кахаля [76, 97, 163].

Выявленная прямая корреляционная связь между чувствительностью рецепторов ПГЕ2 и рН желудочного сока в обеих группах обследованных пациентов, согласуется с имеющимися в литературе данными о существовании

взаимосвязи между степенью снижения содержания простагландинов и тяжестью поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области [119].

Очевидно, угнетение компенсаторных механизмов, направленных на сохранение структурно-функциональной целостности слизистой оболочки желудка в условиях низких значений рН и высокой обсеменности *H.pylori*, является патогенетическим фактором нарушения моторной активности пилорического сфинктера.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании результатов клинко-инструментальных, биохимических и цитологических методов исследования автором решена актуальная научная задача патологической физиологии: установлены патогенетические механизмы дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с очаговым и диффузным поражением слизистой оболочки желудка, что имеет важное значение как для теоретической, так и для практической медицины.

1. Развитие дуоденогастрального рефлюкса у обследованных пациентов сопряжено с дисбалансом вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, что в 1-й группе проявлялось парасимпатикотонией в сочетании с парасимпатическим типом реактивности (индекс Кердо составил $-37,8 \pm 5,1$, 95% ДИ $-32,4 -44,2$; условнорефлекторное снижение секреции белка было на $67,22 \pm 3,08\%$ по сравнению с базальным, $p < 0,001$) и развитием диффузного рефлюкс-гастрита. У пациентов 2-й группы дисбаланс ВНС выражался симпатикотонией с ареактивностью парасимпатического звена (индекс Кердо $22,6 \pm 3,5$, 95% ДИ $18,5 -29,1$; статичность содержания белка в слюне после рефлекторной стимуляции) и очаговыми изменениями слизистой оболочки желудка.
2. Выявленные при диффузном рефлюкс-гастрите защелачивание фундального и антрального отделов желудка (рН соответственно составили $2,8 \pm 0,10$ и $3,2 \pm 0,15$ ед.) превышение значений градиента ощелачивания контрольных цифр (соответственно $37,6 \pm 2,4\%$ против $13,4 \pm 1,2\%$) и меньшая степень заселения $H.pylori$ у пациентов 1-й группы имели самую сильную прямую корреляционную связь с показателем моторики пилорического сфинктера (?d) $r=0,875$, повышенную чувствительность ПГЕ2-рецепторов (EC_{50} $1,15$ мкМ против $3,3$ мкМ в контроле) на фоне нормальной чувствительности серотониновых рецепторов.
3. У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом регистрировали закисление содержимого желудка (рН соответственно равнялась $2,0 \pm 0,13$ и $2,5 \pm 0,12$ ед.,

$p < 0,05$), значения градиента ощелачивания были близки к таковым в контрольной группе ($17,9 \pm 1,1\%$), большую степень инфицирования *H.pylori*, низкая по сравнению с контролем фундальная и антральная кислотность содержимого желудка прямо коррелировала с изменением двигательной активности пилорического сфинктера.

4. Ведущими патогенетическими механизмами дуоденального рефлюкса и "антродуоденального тормозного механизма" у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом являются гуморальное звено (простагландиновое, вероятно, и гастриновое), повышающее секреторную активность желез желудка и изменяющее миогенный контроль сокращения, дисбаланс мощности ноцицептивной афферентации (гистамин, ВИП) и нервно-рефлекторного вагусного эфферентного звена.
5. У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом формирование дуоденогастрального рефлюкса происходит на фоне нарушения взаимодействия интерстициальных клеток Кахаля и гладких миоцитов пилорического сфинктера, причиной чего могут быть выявленные нарушения баланса между внеклеточной и внутриклеточной концентрацией iCa^{2+} , компенсаторно повышенная в ответ на низкую реактивность парасимпатического звена чувствительность рецепторов серотонина, гистамина и вазоинтестинального пептида, обусловленная высокой обсемененностью *H.pylori* и низкой рН, дисбаланс надсегментарного вегетативного контроля в виде симпатикотонии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение степени изменения содержания белка в слюне после условнорефлекторного теста целесообразно использовать в качестве критерия реактивности парасимпатического звена вегетативной регуляции у пациентов с нарушениями моторики органов желудочно-кишечного тракта.
2. Исследование чувствительности клеток к гуморальным регуляторам двигательной активности миоцитов пилорического сфинктера, а также сопоставление полученных показателей с уровнем рН в различных зонах желудка и степенью обсемененности *H. pylori* позволит оценить роль воспалительного процесса в слизистой оболочке органа в модуляции афферентного звена нервного контроля и степень нарушения гуморального контроля моторики, а также может быть использовано для разработки схем коррекции медикаментозного лечения.
3. Изменения миогенного звена регуляции функции пилорического сфинктера, обусловленные нарушением содержания ионов кальция, выявленные у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом, следует учитывать при выборе лекарственной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции // Лечащий Врач.– 2010.– № 7. С. 12-15.
2. Вылегжанина Т. А. Диффузная эндокринная система (APUD-система). учеб.-метод. пособие /Т. А. Вылегжанина. – Минск : БГМУ, 2008. – 35 с.
3. Выхованец Ю. Г., Тетюра С. М., Черняк А.Н.и др.Медицинская информатика: учебное пособие. – Донецк: ООО «Каштан», 2016. – 298 с.
4. Галиев Ш.З. Клинико-диагностические особенности дуоденогастрального рефлюкса и его влияние на морфологические изменения слизистой оболочки желудка. ...автореф д.мед.наук. Казань, 2019; 22 с.
5. Залевский А.А., Гульман М.И., Самотёсов П.А., Петухова О.В. Механизмы антирефлюксного барьера кардии и операция антирефлюкса (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение.– 2002.– № 1.– С.48-50.
6. Колесникова И. Ю.Клинико-функциональные варианты язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в свете особенностей дуоденогастрального рефлюкса. ...автореф. д.мед.наук. Москва, 2009; 48 с.
7. Кочурова Е.В., Козлов С.В. Диагностические возможности слюны // Клиническая лабораторная диагностика.– 2014.– № 1.– С. 13-15.
8. Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Современная диагностика заболеваний желудка (научный обзор) // Справочник врача общей практики.– 2014.– № 10.– С. 62–68.
9. Логинов А.С., Ильченко А.А. Внутрижелудочная рН-метрия и терапия язвенной болезни антисекреторными репаратами // Методические рекомендации.– Москва, 1995.- 25 с.

10. Лычкова А.Э. Нервная регуляция моторной активности пищевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.– 2013.– № 6.– С. 52-59.
11. Мазуренко Н.Н., Заблодский А.Н., Товсташов А.Л., Матющенко О.В. Дуоденогастральный рефлюкс и helicobacter pylori: морфологическая оценка у детей // Вестник ВГМУ. – 2016.– Т. 15, №4.– С. 55-64.
12. Мельникова С.В. Вегетативный индекс Кердо: Индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения // Спортивна медицина (Украина).–2009.– №1-2.– С. 33-44.
13. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: Учебник. – 2009.– 688 с.
14. Плотникова Е. Ю., Краснов О. А. Роль серотониновых рецепторов в моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач.– 2014– №8.– С.27-32.
15. Санников О.Р. Оптимизация диагностики дуоденогастрального рефлюкса у больных после холецистэктомии.... автореферат к.мед.н. Пермь, 2007; 22 с.
16. Степанов Ю.М., Мосийчук Л.Н., Коваленко А.Н. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефлюкс-гастритом // Гастроэнтерология.– 2014.– № 2 (52).– С. 32-36.
17. Студеникин Л.В. Хронические нарушения дуоденальной проходимости: современный взгляд на проблему // Пермский медицинский журнал.– 2017 .–XXXIV, № 6.– С.101-109.
18. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. и др. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии. Практикум: учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса.– 2013.– 224 с.
19. Тельных Ю.В., Абгаджав Э.З., Коньков М.Ю. Билиарный рефлюкс-гастрит: этиология, патогенез и современные принципы терапии // Клиническая медицина.– 2016.–Т. 94, № 6.– С. 454-457.

20. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания: патогенез, особенности диагностики и дифференцированное лечение. Учебно-методическое пособие.– Санкт-Петербург, 2010. - 64 с.
21. Физиология желудка: монография / Л. В. Матвеева, А. А. Усанова, Л. М. Мосина. – Саранск, 2012. – 100 с.
22. Филиппова О.И., Колосков А.В., Столица А.А. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы) // Трансфузиология.– 2012.– № 1.– С. 13-15.
23. Abe H., Murakami K., Satoh S. et al. Influence of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy // J. Gastroenterol. – 2005.– Vol. 40, № 6.– P.563-569.
24. Ailloud F., Didelot X., Woltemate S., et al. Within-host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps // Nat Commun.– 2019.– №10.– P. 2273.
25. Altschuler S.M., Escardo J., Lynn R.B., Miselis R.R. The central organization of the vagus nerve innervating the colon of the rat // Gastroenterology.– 1993.– Vol.104, № 2.– P. 502-509.
26. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity // Toxins (Basel).– 2019.– Vol. 11, №11.– P. 677.
27. Aruin L.I. New morphological classification of chronic gastritis (modification of the Sydney system) // Arch. path.– 1997.– № 3.– P. 3-7.
28. Babic T., Browning K.N., Travagli R.A. Differential organization of excitatory and inhibitory synapses within the rat dorsal vagal complex // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.– 2011.– 300, №1.– P.21-32.
29. Baker S. A., Leigh W. A., Del Valle G., et al. Ca²⁺ signaling driving pacemaker activity in submucosal interstitial cells of Cajal in the murine colon // eLife.– 2021.– Vol.10.– P. e64099.

30. Baker S.A., Drumm B.T., Saur D., et al. Spontaneous Ca(2+) transients in interstitial cells of cajal located within the deep muscular plexus of the murine small intestine // *J. Physiol.*– 2016.– Vol.594.– P. 3317-3338.
31. Baker S. A, Leigh W. A, Del Valle G., De et al. Ca²⁺ signaling driving pacemaker activity in submucosal interstitial cells of Cajal in the murine colon // *eLife.*– 2021.– Vol.10.– P. e64099. doi: 10.7554/eLife.64099
32. Ball E.R., Matsuda M.M., Dye L., Hoffmann V., et al. Ultra-structural identification of interstitial cells of Cajal in the zebrafish *Danio rerio* // *Cell Tissue Res.*– 2012.– Vol.349.– P. 483-491.
33. Barnes N.A, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropsychopharmacology.*– 1999.– Vol. 38.– P. 1083-1152.
34. Bartolomeo A. E. Di, Chapman M. J., Zaknic A. V., et al. Comparative effects on glucose absorption of intragastric and post-pyloric nutrient delivery in the critically ill // *Crit Care.*– 2012.– Vol.16, №5.– P.167.
35. Bayer H., Muller T., Myrtek D., Sorichter S. Serotonergic receptors on human airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*– 2007.– Vol. 36, № 1.– P. 85-93.
36. Beckett E.A., Takeda Y., Yanase H., Sanders K.M., Ward S.M. Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in the murine stomach // *J. Comp. Neurol.*– 2005.– Vol.493.– P. 193-206.
37. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms // *Biochim. Biophys. Acta.*– 2009.– Vol.1793.– P.933-940.
38. Berthoud H.R., Carlson N.R., Powley T.L. Topography of efferent vagal innervation of the rat gastrointestinal tract // *Am J Physiol.*– 1991.– Vol.260, № 1, Pt 2.– P. 200-207.
39. Beyak M.J., Grundy D. Vagal afferents innervating the gastrointestinal tract. In: Udem BJ, Weinreich D, editors. *Advances in Vagal Afferent Neurobiology*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2005. C.145-149.

40. Beyder A., Farrugia G. Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders // *Therap. Adv. Gastroenterol*– 2012.– Vol.5.– P. 5-21.
41. Blackshaw L.A., Gebhart G.F. The pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways // *Curr. Opin. Pharmacol.*– 2009.– Vol. 2.– P. 642- 649.
42. Blandizzi C., Tognetti M., Colucci R., Del Tacca M. Histamine H3 receptors mediate inhibition of noradrenaline release from intestinal sympathetic nerves // *Br J Pharmacol.*– 2000.– Vol.129 № 7.– P. 1387-1396.
43. Blaustein M.P., Lederer W.J. Sodium/calcium exchange: Its physiological implications // *Physiol Rev.*– 1999.– Vol.79.– P. 763-854.
44. Bravo D., Hoare A., Soto C, Valenzuela M. A, Quest A.F.G. Helicobacter pylori in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects // *World J Gastroenterol.*– 2018.– Vol.24, № 28.– P. 3071–3089.
45. Browning K. N., Travagli R. A. Central Nervous System Control of Gastrointestinal Motility and Secretion and Modulation of Gastrointestinal Functions // *Compr Physiol.*– 2014.– Vol.4, №4.– P. 1339-1368.
46. Browning K.N., Kalyuzhny A.E., Travagli R.A. Opioid peptides inhibit excitatory but not inhibitory synaptic transmission in the rat dorsal motor nucleus of the vagus // *J Neurosci.*– 2002.– Vol.22, №8.– P. 2998-3004.
47. Browning K.N., Renehan W.E., Travagli R.A. Electrophysiological and morphological heterogeneity of rat dorsal vagal neurones which project to specific areas of the gastrointestinal tract // *J Physiol.*– 1999.– Vol.517 (Pt 2).– P. 521-532.
48. Browning K.N., Travagli R.A. Functional organization of presynaptic metabotropic glutamate receptors in vagal brainstem circuits // *J Neurosci.*– 2007.– Vol.27, №4.– P. 8979-8988.
49. Browning K.N., Travagli R.A. Short-term receptor trafficking in the dorsal vagal complex: an overview // *Auton Neurosci.*– 2006.– Vol.126-127.– P. 2-8.

50. Burnstock G., Lavin S. Interstitial cells of cajal and purinergic signalling. *Auton Neurosci.*– 2002.– Vol.97.– P. 68-72.
51. Camoretti-Mercado B., Pauer S.H., Yong H. M., et al. Pleiotropic Effects of Bitter Taste Receptors on $[Ca^{2+}]_i$ Mobilization, Hyperpolarization, and Relaxation of Human Airway Smooth Muscle Cells // *PLoS One.*– 2015.– Vol.10, №6.– P. e0131582.
52. Carbone S. E., Jovanovska V., Brookes S. J. H., Nurgali K. Electrophysiological and morphological changes in colonic myenteric neurons from chemotherapy-treated patients: a pilot study // *Neurogastroenterol Motil.*– 2016.– Vol.28, №7.– P. 975–984.
53. Chen S.L., Mo J.Z., Cao Z.J. et al. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis // *World J. Gastroenterol.* – 2005.– Vol. 11, №18.– P.2834-2847.
54. Chen T.-F., Yadav P.K., Wu R.-J. et al. Comparative evaluation of intragastric bile acids and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux // *World J. Gastroenterol.*– 2013.– Vol. 19, № 14.– P.2187-2196.
55. Cloez-Tayarani, Changeux J.P. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective // *J. Leukoc. Biol.*– 2007. - Vol. 81, № 3.– P. 599-606.
56. Cruz M. T., Dezfuli G., Murphy E.C., et al. GABAB Receptor Signaling in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Stimulates Gastric Motility via a Cholinergic Pathway // *Front Neurosci.*– 2019.– Vol.13.– P. 967.
57. Czura C.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Int. Med.*–2005.– Vol. 257.– P. 156-166.
58. Dadhich P., Khalil N. Functional restoration of ex vivo model of pylorus: Co-injection of neural progenitor cells and interstitial cells of Cajal // *Bitar Stem Cells Transl Med.*– 2020.– Vol.9, №6.– P. 713–723.

59. Daniela M.S., Shulkes A., Anthony J.M. An enteric signal regulates putative gastrointestinal presympathetic vasomotor neurons in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*– 2006.– P. 625-633.
60. Dedovic K., Duchesne A., Andrews J., Engert V., Pruessner J.C. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress // *Neuroimage.*– 2009.– Vol.47, №3.– P.864-871.
61. Deiteren A., De Man J. G., Pelckmans P. A, De Winter B. Y. Histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract // *Br J Pharmacol.*– 2015.– Vol.172, №5.– P. 1165–1178.
62. Deloose E., Janssen P., Depoortere I., Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*– 2012.– Vol.9, №5.– P. 271-285.
63. Dickson Eamonn J., Heredia Dante J., Smith Terence K. Critical role of 5-HT1A, 5-HT3, and 5-HT7 receptor subtypes in the initiation, generation, and propagation of the murine colonic migrating motor complex // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*– 2010.– Vol.299, №1.– P. G144–G157.
64. Digavalli V. S., Hiroshi M., Raj K. G.. Pyloric Sphincter Dysfunction in nNOS^{-/-} and W/W^v Mutant Mice: Animal Models of Gastroparesis and Duodeno-gastric Reflux // *Gastroenterology.*– 2008.– Vol.135, №4.– P. 1258–1266.
65. Dillard S., Krishnan S., Udaykumar H.S. Mechanics of flow and mixing at antroduodenal junction // *World J Gastroenterol.*– 2007.–13.– P. 1365–1371.
66. Drumm B. T., Hwang S. J., Baker S. A., et al. Ca²⁺ signaling behaviours of intramuscular interstitial cells of Cajal in the murine colon // *J Physiol.*– 2019.– Vol.597, №14.– P. 3587-3617.
67. Drumm B. T., Sung T. S., Zheng H., et al. The effects of mitochondrial inhibitors on Ca²⁺ signalling and electrical conductances required for pacemaking in interstitial cells of Cajal in the mouse small intestine // *Cell Calcium.*– 2018.– Vol.72.– P. 1-15.

68. Dubois Ch., Prevarskaya N., Abeele F.V. The calcium-signaling toolkit: Updates needed // *Biochimica et Biophysica Acta*.– 2016.– Vol.1863.– P. 1337-1343.
69. Ekblad E., Mei Q., Sundler F. Innervation of the gastric mucosa // *Microsc. Res. Tech.*– 2010.– Vol. 58.– P. 241-257.
70. Engevik A. C., Kaji I., Goldenring J. R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell // *Physiol Rev.*– 2020.– Vol.100, №2.– P. 573–602.
71. Farre R., Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects // *Am J Gastroenterol.*– 2013.– Vol.108, №5.– P. 698-706.
72. Fiorica-Howells E., Maroteaux L., Gershon M.D. Serotonin and the 5-HT_{2B} receptor in the development of enteric neurons // *J. Neurosci.*– 2000.– Vol. 20.– P. 294-305.
73. Flores-Soto E., Reyes-Garcia J., Sommer B., Montaño L.M. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ refilling is determined by L-type Ca²⁺ and store operated Ca²⁺ channels in guinea pig airway smooth muscle // *Eur J Pharmacol.*– 2013.– Vol.721.– P. 21-28.
74. Fock K. M. Functional dyspepsia, *Helicobacter pylori* and post infectious functional dyspepsia // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.*– 2011.– Vol.26, №3.– P. 39-41.
75. Fogel R., Zhang X., Renehan W.E. Relationships between the morphology and function of gastric and intestinal distention-sensitive neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus // *J Comp Neurol.*– 1996.– Vol.364, №1.– P. 78-91.
76. Foong D., Zhou J., Zarrouk A., Ho V., et al. Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility // *Int J Mol Sci.*– 2020.– Vol.21, №12.– P. 4540.
77. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*– 2003.– Vol.284, №5.– P. R1269-R1276.

78. Fung C., Berghe P. V. Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system // *Cell Mol Life Sci.*– 2020.– Vol.77, №22.– P. 4505–4522.
79. Galen C., Chandra N.S., Douglas G.F. et al. Enteroendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathologic and immunohistochemical characterization // *Human Pathology.*– 2007.– Vol. 38, № 4.– P. 570-580.
80. Gershon M.D. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs // *Curr. Opin. Gastroenterol.*– 2000.– Vol. 16.– P. 113-120.
81. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.*– 2005.– Vol. 39.– P. 184-193.
82. Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters - roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // *Aliment. Pharmacol. Ther.*– 2004.– Vol. 20.– P. 3-14.
83. Gershon M.D., Task J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders // *Gastroenterology.*– 2007.– Vol. 132.– P. 397-414.
84. Gill R.K., Saksena S., Tyagi S. Serotonin inhibits Na / H exchange activity via 5-HT₄ receptors and activation of PKC in human intestinal epithelial cells // *Gastroenterology.*– 2005.– Vol. 28, № 4.– P. 962-974.
85. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // *Psychopharmacology.*– 2001.– Vol. 155.– P. 1-10.
86. Gobert Alain P., Wilson Keith T. Human and *Helicobacter pylori* Interactions Determine the Outcome of Gastric Diseases // *Curr Top Microbiol Immunol.*– 2017.– Vol.400.– P. 27–52.
87. Godin N., Rousseau E. TRPC6 silencing in primary airway smooth muscle cells inhibits protein expression without affecting OAG-induced calcium entry // *Mol Cell Biochem.*– 2007.– Vol.296.– P. 193-201.
88. Godoy M.A., Rattan S. Role of rho kinase in the functional and dysfunctional tonic smooth muscles // *Trends Pharmacol Sci.*– 2011.– Vol.32.– P. 384-393.

89. Gomez-Pinilla P.J., Gibbons S.J., Bardsley M.R., Lorincz A., et al. Anol is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2009.– Vol.296.– P. G1370-G1381.
90. Gonkowski S., Makowska K., Calka J. The influence of experimental inflammation and axotomy on leucine enkephalin (leuENK) distribution in intramural nervous structures of the porcine descending colon // *BMC Vet Res.*– 2018.– Vol.14.– P. 169.
91. Gordon N.M. Serotonin: a real blast for T cells // *Blood.*– 2007.– Vol. 109, № 8.– P. 3130-3131.
92. Goyal R. K., Guo Y., Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying // *Neurogastroenterol Motil.*– 2019.– Vol.31, №4.– P. e13546.
93. Guanglin C., Helge L.W. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion // *World J. Gastroenterol.*– 2007.– Vol. 13, № 4.– P. 493-496.
94. Guo J.J., Browning K.N., Rogers R.C., Travagli R.A. Catecholaminergic neurons in rat dorsal motor nucleus of vagus project selectively to gastric corpus // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*– 2001.– Vol. 280, №3.– P. G361-367.
95. Hagymási K., Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: New pathogenetic and clinical aspects // *World J Gastroenterol.*– 2014.– Vol.20, № 21.– P. 6386–6399.
96. Halis S. The Role of Alpha-2 Adrenergic Receptors in Anti-ulcer Activity // *Eurasian J Med.*– 2012.– Vol.44, №1.– P. 43–45.
97. Hallam T.J., Rink T.J.. Receptor-mediated Ca²⁺ entry: Diversity of function and mechanism // *Trends Pharmacol Sci.*– 1989.– Vol.10.– P. 8-10.
98. Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin) // *Pharmacol. Rev.* - 1994. - Vol. 46, № 2. - P. 157-199.

99. Huizinga J.D., Thuneberg L., Kluppel M., et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity // *Nature*.– 1995.– Vol.373.– P. 347-349.
100. Hunziker M., Gosemann J-H., O'Donnell A-M., Corcionivoschi N. Altered Anoctamin-1 (ANO 1) Tyrosine Phosphorylation In Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction // *American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition*.– 2012.– P. 88.
101. Hyland N.P., Abrahams T.P., Fuchs K., Burmeister M.A., Hornby P.J. Organization and neurochemistry of vagal preganglionic neurons innervating the lower esophageal sphincter in ferrets // *J Comp Neurol*.– 2001.– Vol.430, №2.– P. 222-234.
102. Ibba Manneschi L., Pacini S., Corsani L., Bechi P., Fausone-Pellegrini M.S. Interstitial cells of Cajal in the human stomach: Distribution and relationship with enteric innervation // *Histol. Histopathol*.– 2004.– Vol.19.– P. 1153-1164.
103. Iino S., Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract // *Acta Histochem. Cytochem*.– 2006.– Vol.39.– P. 145-153.
104. Iwasaki M., Akiba Y., Kaunitz J. D. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system // *Version 1. F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1629. doi: 10.12688/f1000research.18039.1
105. Jagtap N., Kalapala R., Reddy D. N.. Assessment of Pyloric Sphincter Physiology Using Functional Luminal Imaging Probe in Healthy Volunteers // *J Neurogastroenterol Motil*.– 2020.– Vol.26, №3.– P. 391–396.
106. Jänig W., Khasar S.G., Levine J.D., Miao F.J. The role of vagal visceral afferents in the control of nociception // *Prog Brain Res*.– 2000.– Vol.122.– P. 273-287.

107. Jänig W., McLachlan E.M. Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs // *Physiol Rev.*– 1987.– Vol.67, №4.– P. 1332-1404.
108. Janssen P., Prins N.H., Moreaux B., Meulemans A.L., Lefebvre R.A. Characterization of 5-HT₇-receptor-mediated gastric relaxation in conscious dogs // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*– 2005.– Vol.289.– P. G108–G115.
109. Jenkinson K. M., Reid J. J. The P₂-purinoceptor antagonist suramin is a competitive antagonist at vasoactive intestinal peptide receptors in the rat gastric fundus // *Br J Pharmacol.*– 2000.– Vol.130, №7.– P. 1632-1638.
110. Jepsen S. L., Grunddal K. V., Albrechtsen N. J. W., Engelstoft M. S. Paracrine crosstalk between intestinal L- and D-cells controls secretion of glucagon-like peptide-1 in mice // *Am J Physiol Endocrinol Metab.*– 2019.– Vol.317, №6.– P. E1081–E1093.
111. Kawiorski W., Herman R.M., Legutko J. Current diagnosis of gastroduodenal reflux and biliary gastritis // *Przegl. Lek.*– 2001.– Vol. 58, № 2. – P.90-94.
112. Keely S., Talley N. J. Duodenal bile acids as determinants of intestinal mucosal homeostasis and disease // *Neurogastroenterol Motil.*– 2020.– Vol.32, №5.– P. e13854.
113. Keller J., Bassotti G., Clarke J., et al. Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2018.– Vol.15, №5.– P. 291–308.
114. Kim B.J., Kwon Y.K., Kim E., So I. Effects of histamine on cultured interstitial cells of cajal in murine small intestine // *Korean J. Physiol. Pharmacol.*– 2013.–17.– P. 149-156.
115. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J., Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine // *Develop. Dyn.*– 1998.– Vol.211, №1.– P. 60-71.

116. Kollarik M., Ru F., Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors // *Auton Neurosci.*– 2010.– Vol.153, №1-2.– P. 12.
117. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract // *J. Physiol.*– 2006.– Vol.576, №3.– P. 653-658.
118. Konturek P.C., Konturek S.J., Ochmański W. Neuroendocrinology of gastric H⁺ and duodenal HCO₃⁻ secretion: the role of brain-gut axis // *Eur J Pharmacol.*– 2004.– Vol.499, №1-2.– P. 15-27.
119. Konturek S. J., Konturek S. J., Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing // *J. Physiol. Pharmacol.*– 2005.– Vol. 56.– P. 5-31.
120. Koutsoumbi P., Epanomeritakis E., Tsiaoussis J. et al. The effect of erythromycin on human esophageal motility is mediated by serotonin receptors // *Am. J. Gastroenterol.*– 2000.– Vol. 95, № 12.– P. 388-392.
121. Kronsteiner B., Josep B.-R., Casandra P., et al. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to *Helicobacter pylori* at the interface between pathogenicity and symbiosis // *Gut Microbes.*– 2016.– Vol.7, №1.– P. 3-21.
122. Kupari J., Häring M., Agirre E., Castelo- Gonçalo B., Ernfors P. An Atlas of Vagal Sensory Neurons and Their Molecular Specialization // *Cell Rep.*– 2019.– Vol.27, №8.– P. 2508–2523.
123. Kushnir-Sukhov N.M., Brown J.M., Wu Y. et al. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release // *J. Allergy Clin. Immunol.*– 2007.– Vol. 119.– P. 498-499.
124. Kwon Y. H., Kim N., Nam R. H., Park J. H., et al. Change in the Interstitial Cells of Cajal and nNOS Positive Neuronal Cells with Aging in the Stomach of F344 Rats // *PLoS One.*– 2017.– Vol.12, №1.– P. e0169113.
125. Lin J.K., Hu P.J., Li C.J. et al. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*– 2003.– Vol. 42, № 2.– P. 81-83.
126. Lin Y-M., Feng L., Shi X-Z. Mechano-transcription of COX-2 is a common response to lumen dilation of the rat gastrointestinal tract // *Neurogastroenterol Motil.*– 2012.– Vol.24, №7.– P. 670–696.

127. Liu B., Zhang B., Huang S., Yang L., et al. Ca²⁺ Entry through reverse mode Na⁺/Ca²⁺ Exchanger contributes to store operated channel-mediated neointima formation after arterial injury // *Can J Cardiol.*– 2018.– Vol.34.– P. 791-799.
128. Loera-Valencia R., Wang X-Y, Wright G. W. J., Barajas-López C., Huizinga J. D. An^o1 is a better marker than c-Kit for transcript analysis of single interstitial cells of Cajal in culture // *Cell Mol Biol Lett.*– 2014.– Vol.19, №4.– P. 601–610.
129. Lomax A.E., Mawe G.M., Sharkey K.A. Synaptic facilitation and enhanced neuronal excitability in the submucosal plexus during experimental colitis in guinea-pig // *J. Physiol.*– 2005.– Vol. 564.– P. 863-875.
130. Lomax A.E., Sharkey K.A., Furness J.B. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states // *Neurogastroenterol Motil.*– 2010.– Vol.22, №1.– P. 7-18.
131. Mahadeva S., Goh K-L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective // *World J Gastroenterol.*– 2006.– Vol.12, №17.– P. 2661–2666.
132. Mahavadi S., Nalli A.D., Wang H., et al. Regulation of gastric smooth muscle contraction via Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent actin polymerization // *PLoS One.*– 2018.– Vol.13, №12.– P. e0209359.
133. Marjorie M.W., Nicholas J.T. Functional gastrointestinal disorders and the potential role of eosinophils // *Gastroenterology.*– 2008.– Vol. 37, № 2.– P. 383-395.
134. Martinsen A., Dessy C., Morel N. Regulation of calcium channels in smooth muscle: New insights into the role of myosin light chain kinase // *Channels (Austin).*– 2014.– Vol.8.– P.402-413.
135. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T. et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases // *Dig. Endosc.*– 2013.– Vol. 25, № 5.– P.519-525.

136. Matsuki K., Kato D., Takemoto M., Suzuki Y., et al. Negative regulation of cellular Ca²⁺ mobilization by ryanodine receptor type 3 in mouse mesenteric artery smooth muscle // *Am J Physiol Cell Physiol.*– 2018.– Vol.315.– P. C1-C9.
137. Matteoli G., Boeckxstaens G.E. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis // *Gut.*– 2013.– Vol.62, №8.– P. 1214-1222.
138. Mawe G.M., Coates M.D., Moses P.L. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.*– 2006.– Vol. 23.– P. 1067-1076.
139. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*– 2013.– Vol.10, №8.– P. 473-486.
140. Mazzuoli-Weber G., Schemann M. Mechanosensitive enteric neurons in the guinea pig gastric corpus // *Front Cell Neurosci.*– 2015.– 9.– P. 430.
141. Meuser T., Pietruck C., Gabriel A., et al. 5-HT₇ receptors are involved in mediating 5-HT-induced activation of rat primary afferent neurons // *Life Sci.*– 2002.– Vol.71.– P. 2279–2289.
142. Miao F. J-P, Green P. G., Levine J. D. Mechanosensitive duodenal afferents contribute to vagal modulation of inflammation in the rat // *J Physiol.*– 2004.– Vol.554(Pt 1).– P. 227–235.
143. Morita H., Mochiki E., Takahashi N., Kawamura K., et al. Effects of 5-HT_{2B}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor antagonists on gastrointestinal motor activity in dogs // *World J Gastroenterol.*– 2013.– Vol.19, №39.– P. 6604–6612.
144. Muller T., Dark T., Blumenthal B., Grimm M. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo // *PLoS One.* - 2009. - Vol. 4, № 7. - P. 6453-6462.

145. Myers B., McKlveen J.M., Herman J.P. Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback // *Cell Mol Neurobiol.*– 2012.– Vol.1; doi: 10.1007/s10571-012-9801-y.
146. Narita T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce hypermotilinemia and disturbance of interdigestive migrating contractions in instrumented dogs // *Vet. Pharmacol. Ther.*– 2006.– Vol.29, № 6.– P. 569-573.
147. Noble F., Roques B.P. Phenotypes of mice with invalidation of cholecystikinin (CCK1 or CCK2) receptors // *Neuropeptides.* - 2002. - Vol. 36. - P. 157-170.
148. O'Dwyer S. C., Palacio S., Matsumoto C., Guarina L. Kv2.1 channels play opposing roles in regulating membrane potential, Ca²⁺ channel function, and myogenic tone in arterial smooth muscle // *Proc Natl Acad Sci U S A.*– 2020.– Vol.117, №7.– P. 3858–3866.
149. O'Hara J.R., Ho W., Linden D.R., Mawe G.M. Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2004. - Vol. 287. - P. 998-1007.
150. Okano-Matsumoto S., McRoberts J. A., Taché Y., Adelson D. W. Electrophysiological evidence for distinct vagal pathways mediating CCK-evoked motor effects in the proximal versus distal stomach // *J Physiol.*– 2011.– Vol.589 (Pt 2).– P. 371–393.
151. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M. et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leucotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine // *J. Med. Invest.* - 2007. - Vol. 54, № 1 - 2. - P. 83 - 90.
152. Olias G. Regulation and function of somatostatin receptors // *J. Neurochem.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1057–1091.
153. Ordog T., Ward S.M., Sanders K.M. Interstitial cells of cajal generate electrical slow waves in the murine stomach // *J Physiol.*– 1999.– Vol.518.– P. 257-269.

154. Paniccia R. Platelet function tests: a comparative review // *Vascular Health and Risk Management*.– 2015.– Vol.11.– P.133-148.
155. Pastorelli L., De Salvo C., Mercado J.R., Vecchi M., Pizarro T.T. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics // *Front Immunol*.– 2013.– Vol.4.– P.280.
156. Peghini P.L., Annibale B., Azzoni C. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas // *Gastroenterology*. - 2003. - Vol. 123, № 1. - P. 68-85.
157. Phillips R.J., Powley T.L. Macrophages associated with the intrinsic and extrinsic autonomic innervation of the rat gastrointestinal tract // *Auton Neurosci*.– 2012.– Vol.169, №1.– P.12-27.
158. Powley T. L., Hudson Ch. N., McAdams J. L., et al. Organization of Vagal Afferents in Pylorus: Mechanoreceptors Arrayed for High Sensitivity and Fine Spatial Resolution? // *Auton Neurosci*.– 2014.– Vol.10.– P. 36-48.
159. Prasad V. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view // *J. Pharmaceut. Sci.* – 2007.– Vol. 89. – P. 321–327.
160. Pratti Young Ran, Seo Seung Young, Kim Se Lim, et al. MiRNA-206 suppresses PGE2-induced colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion by targetting TM4SF1// *Biosci Rep*.– 2018.– Vol.38, №5.– BSR20180664.
161. Radu B.M., Banciu A., Banciu D. D., Radu M., et al. Calcium Signaling in Interstitial Cells: Focus on Telocytes // *Int J Mol Sci*.– 2017.– Vol. 18, №2.– P. 397.
162. Rapoport S.I., Zhernakova N.I., Proshchayev K.I., Kvetnoy I.V. Peptic ulcer of the stomach and duodenum: morphofunctional, neuroendocrinal and clinical parallels // *Klin. med.* - 2008. - Vol 5. - P. 28-30.

163. Rego S.L., Zakhem E., Orlando G., Bitar K. N. Bioengineering functional human sphincteric and non-sphincteric gastrointestinal smooth muscle constructs // *Methods*.– 2016.– Vol.99.– P. 128-134.
164. Rehfeld J. F. The new biology of gastrointestinal hormones // *Physiol. Rev.* – 1998. – Vol. 78. – P. 1087–1088.
165. Renehan W.E., Zhang X., Beierwaltes W.H., Fogel R. Neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus may integrate vagal and spinal information from the GI tract // *Am J Physiol*.– 1995.– Vol.268, №5 (Pt 1).– P. 780-790.
166. Rinaman L. Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus // *Front Neuroendocrinol*.– 2007.– Vol.28, №1.– P. 50-60.
167. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. The neurology of the immune system: neural reflexes regulate immunity // *Neuron*.– 2009.– Vol.64, №1.– P. 28-32.
168. Sah P. Different calcium channels are coupled to potassium channels with distinct physiological roles in vagal neurons // *Proc Biol Sci*.– 1995.– Vol.260, №7.– P. 105-111.
169. Sahoo N., Gu M., Zhang X., et al. Gastric acid secretion from parietal cells is mediated by a Ca²⁺ efflux channel in the tubulovesicle // *Dev Cell*.– 2017.– Vol.41, №3.– P. 262–273.
170. Sanchez L. Chris. Disorders of the Gastrointestinal System // *Equine Internal Medicine*.– 2018.– Vol.709.– P. 842.
171. Sanders K. M., Ward S. M., Koh S. D. Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function // *Physiol Rev*.– 2014.– Vol.94, №3.– P. 859-907.
172. Sanders K.M., Kito Y., Hwang S.J., Ward S.M. Regulation of Gastrointestinal Smooth Muscle Function by Interstitial Cells // *Physiology (Bethesda)*.– 2016.– Vol.31, №5.– P. 316-326.
173. Sanders K. M., Ward S. M. Nitric oxide and its role as a non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract // *Br J Pharmacol*.– 2019.– Vol.176, №2.– P. 212–227.

174. Sanders K.M., Koh S.D., Ro S., Ward S.M. Regulation of gastrointestinal motility--insights from smooth muscle biology // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*– 2012.– Vol.9, №11.– P. 633-645.
175. Sarna S.K. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2006. - Vol. 291. - P. 545-555.
176. Sarnelli G., Sifrim D., Janssens J., Tack J. Influence of sildenafil on gastric sensorimotor function in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2004. - Vol. 287, № 5. – P. 988-992.
177. Sawada M. The G cell / M. Sawada, C. J. Dickinson // *Annu. Rev. Physiol.* – 1997. – Vol. 59. – P. 273–298.
178. Schemann M., Grundy D. Electrophysiological identification of vagally innervated enteric neurons in guinea pig stomach // *Am J Physiol.*– 1992.– Vol.263, №5 (Pt 1).– P. 709-718.
179. Schubert M.L. Gastric secretion // *Curr Opin Gastroenterol.*– 2003.– Vol.19, №6.– P. 519-525.
180. Sepúlveda F. V., Cid L. P., Teulon J., Niemeyer M. I. Molecular Aspects of Structure, Gating, and Physiology of pH-Sensitive Background K₂P and Kir K⁺-Transport Channels // *Physiol Rev.*– 2015.– Vol.95, №1.– P. 179–217.
181. Shah V., Lyford G., Gores G., Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.*– 2004.– Vol.126, №3.– P. 903-913.
182. Sherwood N.M., Krueckl S.L., McRory J.E. The origin and function of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)/glucagon superfamily // *Endocr Rev.*– 2000.– Vol.21, №6.– P. 619-670.
183. Sinagra E., Pompei G., Tomasello G., et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? // *World J Gastroenterol.*– 2016.– Vol. 22, №7.– P. 2242–2255.

184. Singh R. D., Gibbons S. J., Saravanaperumal S. A. et al. An_{o1}, a Ca²⁺-activated Cl⁻ channel, coordinates contractility in mouse intestine by Ca²⁺ transient coordination between interstitial cells of Cajal // *J Physiol.*– 2014.– Vol.592 (Pt 18).– P. 4051–4068.
185. Sivarao D.V., Mashimo H., Goyal R.K. Pyloric sphincter dysfunction in nNOS^{-/-} and W/W^v mutant mice: animal models of gastroparesis and duodenogastric reflux // *Gastroenterology.*– 2008.– Vol.135, №4.– P. 1258-1266.
186. Sjövall H. Meaningful or redundant complexity — mechanisms behind cyclic changes in gastroduodenal pH in the fasting state // *Acta Physiol (Oxf).* – 2011.– Vol. 201, № 1.– P.127-131.
187. Solcia E., Rindi G., Buffa R. Gastric endocrine cells: types, function and growth // *Regul. Pept.*– 2009.– Vol. 93.– P. 31-35.
188. Song T., Hao Q., Zheng Y.M., Liu Q.H., Wang Y.X. Inositol 1,4,5-trisphosphate activates TRPC3 channels to cause extracellular Ca²⁺ influx in airway smooth muscle cells // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*– 2015.– Vol.309.– P. L1455-L1466.
189. Spencer N. J., Smith T. K. Simultaneous intracellular recordings from longitudinal and circular muscle during the peristaltic reflex in guinea-pig distal colon // *J Physiol.*– 2001.– Vol.533 (Pt 3).– P. 787–799.
190. Spencer N. J., Dinning P. G., Brookes S. J., Costa Mo. Insights into the mechanisms underlying colonic motor patterns // *J Physiol.*– 2016.– Vol.594, №15.– P. 4099–4116.
191. Spencer N. J., Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*– 2020.– Vol.17, №6.– P. 338–351.
192. Tack J.F., Wood J.D. Actions of noradrenaline on myenteric neurons in the guinea pig gastric antrum // *J Auton Nerv Syst.*–1992.– Vol.41, №1-2.– P. 67-77.

193. Takahashi T. Interdigestive migrating motor complex -its mechanism and clinical importance // *J Smooth Muscle Res.*– 2013.– Vol.49.– P. 99–111.
194. Takeuchi K., Aihara E., Sasaki Y. et al. Involvement of cyclooxygenase-1, prostaglandin E2 and EP1 receptors in acid-induced HCO₃-secretion in stomach // *J. Physiol. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 57, № 4. - P. 661 - 676.
195. Teng B., Murthy K.S., Kuemmerle J.F., et al. : Selective expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) 2/pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 3 receptors in rabbit and guinea pig gastric and tenia coli smooth muscle cells // *Regul Pept.*– 1998.– Vol.77, №1-3.– P.127-134.
196. Tim H.-H. Wang, Angeli Timothy R., Beban Grant, et al. Slow-wave coupling across a gastroduodenal anastomosis as a mechanism for postsurgical gastric dysfunction: evidence for a “gastrointestinal aberrant pathway”// *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*– 2019.– Vol.317, №2.– P. G141–G146.
197. Tonini M., Vicini R., Cervio E., et al. 5-HT₇ receptors modulate peristalsis and accommodation in the guinea pig ileum // *Gastroenterology.*– 2005.– Vol.129.– P.1557–1566.
198. Torihashi S., Nishi K., Tokutomi Y., Nishi T., et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype // *Gastroenterology.*– 1999.– Vol.117.– P. 140-148.
199. Tracey K.J. The inflammatory reflex // *Nature.* - 2002. - Vol. 420. - P. 853-859.
200. Traub R.J., Lim F., Sengupta J.N., Meller S.T., Gebhart G.F. Noxious distention of viscera results in differential c-Fos expression in second order sensory neurons receiving 'sympathetic' or 'parasympathetic' input // *Neurosci Lett.*– 1994.– Vol.180, №1.– P. 71-75.
201. Travagli R.A., Hermann G.E., Browning K.N., Rogers R.C. Brainstem circuits regulating gastric function // *Annu Rev Physiol.*– 2006.– Vol.68.– P. 279-305.

202. Uzal F. A., Plattner B. L., Hostetter J. M. Alimentary System // Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2.– 2016.– P. 1–257.
203. Vaezi M. F., Richer J. E. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice // Hepatogastroenterology. – 1999.– Vol. 46, № 25. – P. 40–47.
204. Vanner S., Macnaughton W.K. Submucosal secretomotor and vasodilator reflexes // Neurogastroenterol Motil.– 2004.– Vol.16,Suppl 1.– P. 39-43.
205. Varricchi G., de Paulis A., Marone G., Galli S. J. Future Needs in Mast Cell Biology // Int J Mol Sci.– 2019.– Vol.20, № 8.– P. 4397.
206. Viard E., Rogers R. C, Hermann G. E. Systemic cholecystikinin amplifies vago-vagal reflex responses recorded in vagal motor neurons // J Physiol.– 2012.– Vol.590 (Pt 3).– P. 631–646.
207. Walter G.C., Phillips R.J., Baronowsky E.A., Powley T.L. Versatile, high-resolution anterograde labeling of vagal efferent projections with dextran amines // J Neurosci Methods.– 2009.– Vol.178, №1.– P. 1-9.
208. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // Science. - 2003. - Vol. 299. - P. 76.
209. Wang X.Y., Paterson C., Huizinga J.D. Cholinergic and nitreergic innervation of ICC-DMP and ICC-IM in the human small intestine // Neurogastroenterol. Motil.– 2003.– Vol.15.– P.531-543.
210. Wang Y. B., de Lartigue G., Page A. J. Dissecting the Role of Subtypes of Gastrointestinal Vagal Afferents // Front Physiol.– 2020.– Vol.11.– P. 643.
211. Ward S. M., Beckett E.A. H., Wang X.Yu, Baker F.. Interstitial Cells of Cajal Mediate Cholinergic Neurotransmission from Enteric Motor Neurons // J Neurosci.– 2000.– Vol.20, №4.– P. 1393–1403.
212. Watari J., Chen N., Amenta P. S, Fukui H., et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and

- pathogenesis of gastric cancer development // *World J Gastroenterol.*– 2014.– Vol.20, №18.– P. 5461–5473.
213. West K. S., Roseberry A. G. Neuropeptide-Y alters VTA dopamine neuron activity through both pre- and postsynaptic mechanisms // *J Neurophysiol.*– 2017.– Vol.118, №1.– P. 625–633.
214. Wilson C., Lee M. D., Heathcote H. R., Zhang X., et al. Mitochondrial ATP production provides long-range control of endothelial inositol trisphosphate-evoked calcium signaling // *J Biol Chem.*– 2019.– Vol.294, №3.– P. 737-758.
215. Winston J.H., Jinghong C., Shi X-Z, Sarna S. K. Inflammation induced by mast cell deficiency rather than the loss of interstitial cells of Cajal causes smooth muscle dysfunction in W/W^v mice // *Front Physiol.*– 2014.– Vol.5.– P. 22.
216. Witte C. D., Devriendt B., Flahou B., Bosschem I., et al. *Helicobacter suis* induces changes in gastric inflammation and acid secretion markers in pigs of different ages // *Vet Res.*– 2017.– Vol.48.– P. 34.
217. Won K-J., Sanders K. M., Ward S. M. Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach // *Proc Natl Acad Sci U S A.*– 2005.– Vol.102, №41.– P. 14913–14918.
218. Ximenes V.F., Maghzal G.J., Turner R. Serotonin as a physiological substrate for myeloperoxidase and its superoxide-dependent oxidation to cytotoxic tryptamine4,5-dione // *Biochem. J.* - 2009. - Vol. 425, № 1. - P. 285-293.
219. Xu X., Li Q., Zhou L., Ru L.. Neurochemical mechanism of the gastrointestinal interdigestive migrating motor complex in rats with acute inflammatory stomach ache // *Neural Regen Res.*–2012.– Vol.7, №27.– P. 2136–2143.
220. Yadak R., Breur M., Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal // *Orphanet J Rare Dis.*– 2019.– Vol.14.– P. 33.

221. Yao X., Smolka A.J. Gastric Parietal Cell Physiology and Helicobacter pylori-Induced Disease // BMC Endocr Disord.– 2020.– Vol.20.– P. 39.
222. Zamponi G. W., Striessnig J., Koschak A., Dolphin A. C. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential // Pharmacol Rev.– 2015.– Vol.67, №4.– P. 821–870.
223. Zhou J.J., Linsdell P. Evidence that extracellular anions interact with a site outside the cftr chloride channel pore to modify channel properties // Can. J. Physiol. Pharmacol.– 2009.– Vol.87.– P. 387-395.
224. Zhu J. H., Wu X. Y., Owyang C. Li Y. Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat // J. Physiol. - 2001. - Vol. 530, №. 3. - P. 431 - 442.
225. Zhu M.H., Sung T.S., O'Driscoll K., Koh S.D., Sanders K.M. Intracellular Ca(2+) release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal // Am. J. Physiol.– 2015.– Vol.308.– P. C608-C620.
226. Ziganshin A. U., Khairullin A. E., Hoyle C. H. V., Grishin S. N. Modulatory Roles of ATP and Adenosine in Cholinergic Neuromuscular Transmission // Int J Mol Sci.– 2020.– Vol.21, №7.– P. 6423.