

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В МОЗГЕ И В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ: ОСЬ «МОЗГ – КИШЕЧНИК»

© 2022 г. В.П. Реутов*,#, Е.Г. Сорокина**,##

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бутлерова, 5а, Москва, 117485, Россия

#E-mail: valentinreutov@mail.ru

**Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, Ломоносовский проспект, 2, Москва, 119991, Россия

##E-mail: sorokelena@mail.ru

Поступила в редакцию 02.09.2022 г.

После доработки 02.09.2022 г.

Принята к публикации 23.09.2022 г.

Мозг и желудочно-кишечный тракт являются важнейшими органами, отвечающими за обнаружение, передачу, интеграцию и реагирование на сигналы, поступающие из внутренней и внешней среды. Двухнаправленная система нейрогуморальной связи (ось «кишечник–мозг»), объединяет деятельность кишечника и мозга (или мозга и кишечника) человека. Она влияет на развитие и поведение человека. В работе проводится анализ данных литературы о существовании взаимосвязи между центральной и энтеральной нервными системами. На основе данных о количестве нейронов в энтеральной нервной системе (около 250 млн. нервных клеток) в зарубежной литературе была предложена концепция «второго мозга» в кишечнике, который по своему влиянию на головной мозг может оказывать более мощное влияние, чем спинной мозг (около 10 млн. нейронов) с его вегетативной нервной системой. Однако оказалось, что российские ученые — академики АН СССР И.П. Павлов, К.М. Быков и А.М. Уголев еще в XX веке анализировали кортико-висцеральные взаимоотношения и писали о существовании связи между центральной и энтеральной нервными системами. Одной из актуальных проблем современной физиологии, патофизиологии, биофизики, биохимии и медицины является выяснение причинной взаимосвязи между центральной и энтеральной нервными системами, а также между неврологическими, психическими и желудочно-кишечными заболеваниями с целью объединения усилий специалистов различного медико-биологического профиля для решения актуальных проблем медицины.

Ключевые слова: головной мозг, центральная и энтеральная нервные системы, воспалительные заболевания кишечника, оксидативный и нитрозативный стресс при воспалительных заболеваниях кишечника.

DOI: 10.31857/S0006302922060163, EDN: LKZIYS

*«Тайна взаимодействия между душой (psyche) и телом (soma) — это неисчерпаемый источник научного поиска, в котором интегрируются знания и усилия специалистов различного профиля для решения конкретных медико-биологических задач»
Академик РАМН П.И. Сидоров*

Известна древняя латинская поговорка «Post hoc non ergo propter hoc». В переводе на русский язык означает: «После того — не значит вследствие того». Она предостерегает от распространенной ошибки — видеть причинно-следственную связь в тех обстоятельствах, которые ему предшествова-

ли. Причинно-следственная связь — это такая связь между явлениями, при которой одно явление, называемое *причиной*, при наличии определенных условий может порождать другое явление, называемое *следствием*. Для установления причинно-следственной связи необходимо выяс-

Сокращения: ЭНС — энтеральная нервная система, ЖКТ желудочно-кишечный тракт, ЦНС — центральная нервная система, СРК — синдром раздраженного кишечника, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

нить: а) главную причину явления; б) найти следствие, вытекающее из причины; в) проанализировать причину и следствие в отдельности; г) обосновать гипотезу взаимосвязи причины и следствия; д) не допускать смешения *корреляционной связи* и *причинно-следственной*. Корреляционная связь — это статистическая взаимосвязь двух или более случайных величин. При этом изменения значений одной или нескольких из этих величин сопутствуют систематическому изменению значений другой или других величин. Количественная оценка корреляционной связи (коэффициент корреляции) — это количественная мера силы и направления вероятностной взаимосвязи двух переменных, которая может изменяться от -1 до $+1$. Все вышесказанное было учтено, прежде чем появилось название, в котором причинно-следственная связь была вынесена на первое место. Прежде всего, мы имеем в виду те многочисленные статьи, которые появились в XXI веке, указывающие на существование так называемой оси «мозг—кишечник» или «кишечник—мозг» [1–9]. Авторы этих статей всегда выделяли анализируемый ими объект на первое место. Это обусловлено обстоятельством, при котором исследователь всегда очерчивает определенные границы, исходя из цели и задачи исследования, а потом переводит эту сложную реальность в ту или иную схему. Учитывая тот факт, что публикации, выявившие причинно-следственную связь между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом, были опубликованы в самых престижных журналах, например, «Nature Review» [1, 2], «Science» [9] и в других журналах, входящих в первый и второй квартиль [3–8, 10–12], нам представляется необходимым проанализировать и обобщить данные, появившиеся в последние десятилетия XXI века [13–30].

Мозг и желудочно-кишечный тракт являются важнейшими органами чувств, отвечающими за обнаружение, передачу, интеграцию и реагирование на сигналы, поступающие из внутренней и внешней среды [2–11]. Установлено, что двусторонняя система нейрогуморальной связи (ось «кишечник—мозг»), объединяет деятельность кишечника и мозга (или мозга и кишечника) человека. Она влияет на развитие и поведение человека [3–13]. Кишечник посылает сигналы в мозг через спинальные и блуждающие висцеральные афферентные пути и получает симпатические и парасимпатические входы через вагус — блуждающий нерв (лат. *nervus vagus*) — десятую пару, так называемых черепных нервов (Х-пара), которая идет от мозга к брюшной полости, содержит двигательные, чувствительные и вегетативные (парасимпатические) нервные волокна [1–8]. Что же представляет собой энтеральная нервная система?

Энтеральная нервная система (ЭНС) представляет собой разветвленную сеть, состоящую из 200–250 млн нейронов и глиальных клеток, содержащихся в стенке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Структура и нейрохимия ЭНС напоминают центральную нервную систему (ЦНС). В связи с этим механизмы, влияющие на деятельность ЦНС или вызывающие расстройства ЦНС, могут приводить к дисфункции ЭНС, а нервы, соединяющие ЭНС и ЦНС, могут быть каналами распространения болезни [9–11]. Основные функции ЭНС, которые наиболее изучены, включают, прежде всего, регуляцию местной перистальтики кишечника, секреции и кровотока. Другие области, которым уделяется повышенное внимание, включают его взаимодействие с иммунной системой, микробиотой кишечника и его участие в оси «кишечник—мозг», а также нейроэпителиальные взаимодействия. Таким образом, ось «мозг—кишечник» (или «кишечник—мозг») играет центральную роль в кишечном гомеостазе, и это становится особенно очевидным, когда в системе проведения сигналов имеются изменения, например, при нарушениях развития нервной системы или нейродегенеративных расстройствах [9, 10]. Энтеральная нервная система — большая и сложная. Она обладает уникальной способностью управлять поведением желудочно-кишечного тракта независимо от ЦНС. Интактная ЭНС необходима для жизни, а дисфункция ЭНС часто связана с расстройствами пищеварения. Роль ЭНС в неврологических расстройствах становится все более очевидной. Как указывалось выше, структура и нейрохимия ЭНС сходна со структурой и нейрохимией в ЦНС, поэтому патогенные механизмы, вызывающие расстройства ЦНС, могут также приводить к дисфункции ЭНС [11].

ВТОРОЙ МОЗГ НАХОДИТСЯ В КИШЕЧНИКЕ?

Важную роль в развитии представлений о существовании оси «мозг—кишечник» сыграли исследования группы ученых в Колумбийском университете США под руководством заведующего кафедрой анатомии и клеточной биологии Колумбийского университета Майкла Гершона (Michael Gershon) (рис. 1), автора книги «Второй мозг» (рис. 2).

Его идеи и развиваемые представления становятся все более популярными. Еще несколько лет назад заявление М. Гершона, что второй мозг находится в животе, казались фантастическими. В своих выступлениях он говорил: человеку даны две ноги, две руки и два мозга, один из которых пульсирует в черепной коробке, а другой находится и активно работает в кишечнике. Многим ученым это казалось невероятным. Однако Гер-



Рис. 1. Майкл Гершон (Michael Gershon) — заведующий кафедрой анатомии и клеточной биологии Колумбийского университета.

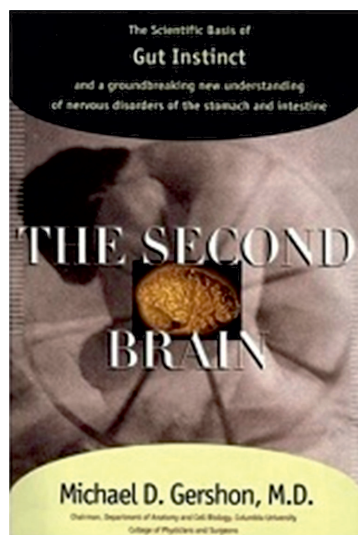


Рис. 2. Книга Майкла Герсона «Второй мозг».

шону и его коллегам удалось доказать, что нервная система ЖКТ — это на порядок более сложный механизм взаимодействия нервных окончаний, тканей и узлов, нежели считалось ранее [11].

Нейроны пищеварительного тракта вырабатывают значительную часть нейромедиаторов. Установлено, что нарушение деятельности ЖКТ может приводить к дефициту серотонина [12, 13]. Серотонин регулирует развитие и долгосрочные функции ЦНС и ЭНС. Нарушение в продукции нейронами серотонина могут приводить к дисфункции головного мозга и кишечника [13]. Быстрый рост эпидемии психосоматозов, составляющих от 20 до 60% в общей медицине, заставляет искать новые подходы к анализу патогенеза дисфункций головного мозга и кишечника, а также к течению, лечению и профилактике этих состояний [12, 13].

Многие западные ученые считают, что в XX веке именно с этих позиций никто и не думал изучать взаимосвязь ЦНС и ЭНС. Однако, начав изучать ее, ученые были очень сильно удивлены тому, что «второй мозг» имеет такое большое количество нейронов: от 100 до 250 миллионов нейронов (по разным оценкам). Для сравнения: по современным представлениям мозг взрослого человека содержит 86 ± 8 млрд нейронов и примерно такое же количество (85 ± 10 млрд) других нервных клеток. Спинной мозг, обеспечивающий связи головного мозга с периферией и осуществляющий сегментарную рефлекторную деятельность, содержит около 10 млн нервных клеток. Некоторые ученые полагают, что энтеральная нервная система устроена гораздо сложнее, чем спинной мозг. Она передает сигнал го-

ловному мозгу, который посылает ответный импульс. Нервная система пищеварительного тракта отвечает за настроение и при правильной стимуляции может способствовать значительному снижению депрессии, а также быть одним из факторов в лечении эпилепсии. Некоторые болезни желудочно-кишечного тракта (например, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) или гастрит) можно будет лечить, учитывая влияние некоторых нейромедиаторов (например, серотонина). Таким образом, «второй мозг», расположенный в кишечнике, вмещает эквивалент мозга небольшого животного, такого как кошка (около 250 млн. нервных клеток), деятельность которого уже невозможно игнорировать в настоящее время. Конечно, речь идет не о мыслительных способностях «второго мозга», но о не менее значимой функции мозга — гормональной деятельности. «Второй мозг» призван обеспечить реализацию базовых эмоций. Он определяет ритм сна и бодрствования, а также эмоции, определяющие гнев, восторг и радость (рис. 3).

Современные методы нейровизуализации, такие как структурная и функциональная магнитно-резонансная томография и методы неинвазивной стимуляции мозга, такие как транскраниальная магнитная стимуляция, все чаще используются в исследованиях неврологических расстройств [14–17]. Во время эксперимента ученые стимулировали желудок здоровым людям, и тем, кто страдает заболеваниями пищеварительной системы и одновременно исследовали функциональную магнитно-резонансную томографию головного мозга. Оказалось, что в головном

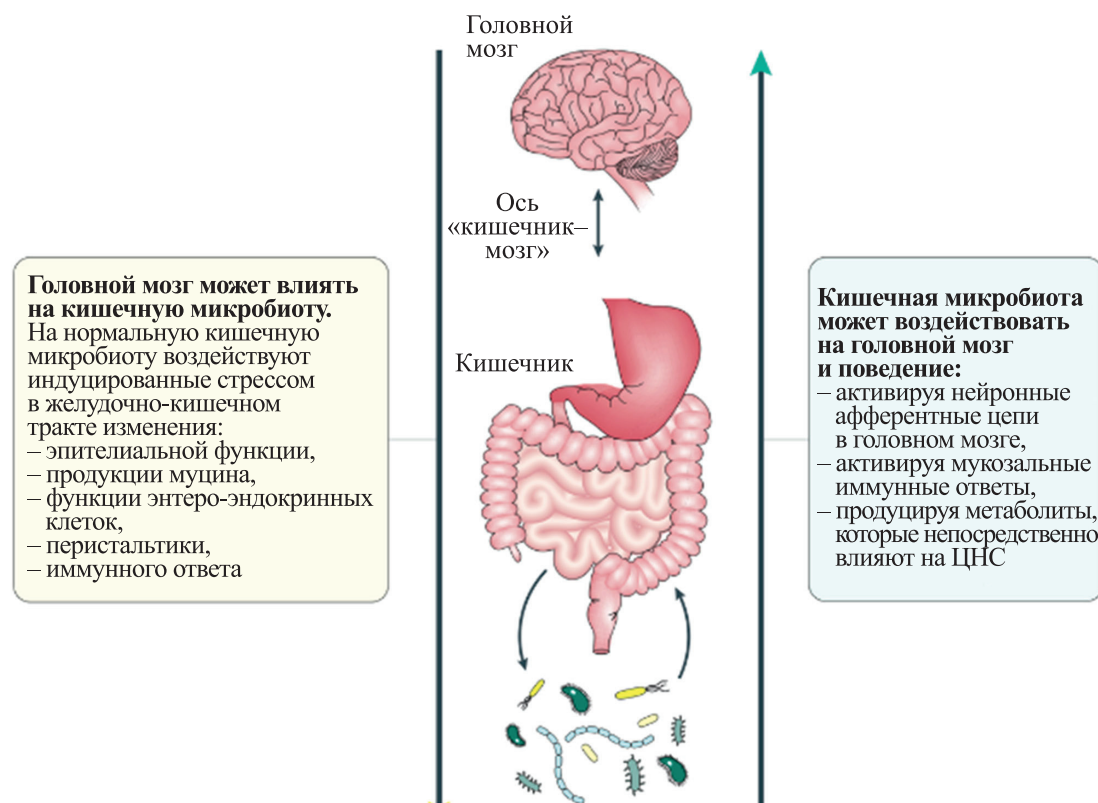


Рис. 3. Взаимодействие между головным мозгом и кишечником: ось «мозг—кишечник» (<https://medach.pro>).

мозге на это раздражение реагируют разные зоны: у первых — зоны, отвечающие за удовольствие, а у вторых — за дискомфорт [14, 15]. Измененная interoцепция, то есть то, как мозг обрабатывает афферентные сигналы от тела, может способствовать желанию принять наркотики (например, чтобы избавиться от боли), а впоследствии и развитию зависимости от них [16].

По мнению М. Герсона стенки желудка и других пищеварительных органов покрыты сетью нейронов, общее число которых не менее 100 миллионов. Маленький мозг в нашем животе взаимодействует с главным — головным, в значительной степени определяет наше настроение и играет ключевую роль в возникновении некоторых заболеваний [13]. Однако необходимо отметить, что русский ученый, физиолог, создатель науки о высшей нервной деятельности и формировании рефлекторных дуг, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1904) Иван Петрович Павлов (1849–1936) (рис. 4) получил эту награду за работу «по физиологии пищеварения».

Российский и советский физиолог академик АН СССР (1946) и АМН СССР (1944), заслуженный деятель науки РСФСР (1940) генерал-лейтенант медицинской службы Константин Ми-

хайлович Быков (1886–1959), проводивший исследования влияния коры головного мозга на внутренние органы до печально известной совместной сессии АН СССР и АМН СССР («Павловской сессии» 1950) был не только учеником И.П. Павлова, известным физиологом, но и «культурнейшим и обаятельным человеком» (академик АМН СССР А.Л. Мясников).

Его книга о кортико-висцеральных взаимоотношениях в физиологии и патологии («Кора мозга и внутренние органы» [31]) получила всеобщий резонанс среди физиологов. Кортико-висцеральные отношения (от лат. cortex — кора и viscera — внутренности), естественное функциональное взаимодействие между корой больших полушарий головного мозга и внутренними органами. После главного доклада К.М. Быкова на печально известной «Павловской сессии» (1950), несмотря на многочисленные ордена, медали, премии, а также высокую должность директора Института физиологии АН СССР, его труды стали забываться. Эта история трудная, сложная. На протяжении всего периода нашей работы мы старались сохранить преемственную связь между учеными разных поколений, рассказывая об их достижениях так, как бы мы рассказывали о своих родителях, которые дали нам жизнь [32]. При этом мы старались не забывать, что в тех услови-

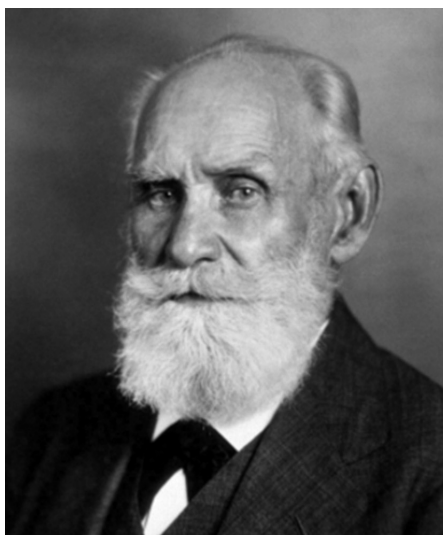


Рис. 4. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1904) Иван Петрович Павлов (1849–1936).



Рис. 5. Один из учеников и последователь И.П. Павлова, академик АН СССР и АМН СССР Константин Михайлович Быков (1886–1959).

ях, когда наука и культура находились под практически полным контролем И.В. Сталина, судьба генетики, физиологии и кибернетики также зависела от политических взглядов и пристрастий лидера страны.

Академик АН СССР по Отделению физиологии (1984) Александр Михайлович Уголев (1926–1991) (рис. 5), впервые открывший пристеночное пищеварение [32], в последние годы жизни (1985/1987–1991) на общественных началах возглавлял лабораторию физиологии безусловных



Рис. 6. Академик АН СССР Александр Михайлович Уголев (1926–1991).

реакций в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН.

Работа А.М. Уголева «Пристеночное (контактное) мембранное пищеварение» была признана как научное открытие и внесена в Государственный реестр открытий СССР под № 15. Формула открытия: «Обнаружено, что у высших животных помимо ранее известных типов пищеварения (полостного и внутриклеточного) существует пищеварение на внешней поверхности кишечных клеток — пристеночное (контактное) пищеварение. Последнее (контактное пищеварение) осуществляется под влиянием ферментов, адсорбированных из химуса, и собственно кишечных, фиксированных на внешней поверхности кишечного эпителия в щеточной кайме, образованной микроворсинками. Пристеночное пищеварение занимает промежуточное положение между полостным пищеварением и всасыванием и характеризуется рядом особенностей по сравнению с ранее известными типами пищеварения. Благодаря пристеночному пищеварению осуществляются заключительные стадии расщепления белков, углеводов и т.д. Создаются чрезвычайно благоприятные условия для всасывания и стерильности заключительных стадий расщепления пищевых веществ». Автор: А.М. Уголев; номер и дата приоритета: № 15, декабрь 1958 г.

За свои работы и особенно за развитие *теории адекватного питания* (1991) А.М. Уголев был награжден золотой медалью им. И.И. Мечникова (1990). Открытие им пристеночного пищеварения — одно из крупнейших достижений мировой физиологии XX века. В отличие от полостного пищеварения, которое происходит в полости же-

лудочно-кишечного тракта под влиянием пищеварительных соков, пристеночное пищеварение начинается при контакте пищевых веществ с поверхностью кишечного эпителия в порах щеточной каймы. Благодаря пристеночному пищеварению осуществляются заключительные стадии расщепления пищевых веществ, создаются благоприятные условия непрерывного перехода от пищеварения к всасыванию. Открытие №15 и созданная на его основе теория адекватного питания проливает свет на закономерности переработки и всасывания пищевых веществ одноклеточными, многоклеточными и высшими животными.

А.М. Уголевым было выяснено, что ЖКТ является эндокринным органом, более мощным, чем все эндокринные органы, вместе взятые. Удаление даже части эндокринной системы ЖКТ приводит к тяжелым заболеваниям, а иногда и к гибели животного. Возникающая патология касается общих, а не только пищеварительных функций организма. Например, после удаления двенадцатиперстной кишки наблюдаются выраженные структурные изменения таких эндокринных органов, как щитовидная железа, кора надпочечников, гипофиз, гипоталамус. Кого же на самом деле можно считать первооткрывателями *причинно-следственной связи между мозгом и кишечником*? Учитывая тот факт, что эндокринные клетки ЖКТ вырабатывают более 30 гормонов и гормоноподобных соединений, действующих не только на пищеварительную систему, но и далеко за ее пределами, становится неудивительным, что на самом деле И.П. Павлова, К.М. Быкова и А.М. Уголева, наряду с современными зарубежными учеными [1–35], можно отнести к первооткрывателям *причинно-следственной связи между мозгом и кишечником*.

Специалист в области физиологии, психиатрии и биологии университета Калифорнии Эмерман Мейер [35] и его коллеги считают, что задачи неврологии и психиатрии на ближайшее будущее – научиться корректировать психосоматические реакции, учитывая нервную деятельность не только головного, но и второго мозга человека, расположенного в ЖКТ [18–21, 35]. Может ли микрофлора ЖКТ влиять на эмоции и поступки человека? Триллионы микроорганизмов, обитающих в кишечнике, используя нейромедиаторы и другие соединения, участвуют во внутри- и межклеточной сигнализации, находятся в постоянной связи друг с другом и с головным мозгом. Общее состояние человека и даже принятие им жизненных решений во многом зависит от взаимосвязи/взаимодействия между мозгом и ЖКТ. Сбои в этом взаимодействии ведут к развитию депрессии, аутизму, деменции, болезни Паркинсона, а также влияют на желудочно-кишечные заболевания, включая болезнь Крона, СРК и

другие воспалительные заболевания кишечника [35].

Комментируя последние работы, описывающие причинно-следственные отношения между физиологическими и патологическими процессами в мозге и в ЖКТ, академик Наталья Петровна Бехтерева (1924–2008) однажды отметила: «повидимому «первый» и «второй» мозг заняты решением разных задач тела и души... В кишечнике образуется множество пептидных, белковых форм, которые имеют прямое отношение к деятельности головного мозга. Плохая работа желудка и кишечника вызывает депрессию, что известно всем язвенникам. Может быть, из внутренних органов кишечник более всего связан с головным мозгом. Болезни Альцгеймера и Паркинсона укладываются в пептидные представления. Гипотезу о существовании не отдельных нервных клеток, а нейронных сетей в брюшной полости надо внимательно проверить» [33].

БОЛЕЗНЬ КРОНА, ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И ДРУГИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Термин «воспалительное заболевание кишечника» относится в основном к двум основным категориям хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенному колиту. В мире 5 млн. человек страдают ВЗК. В США в настоящее время подсчитано, что около 1.5 млн. человек имеют все признаки ВЗК, которые, причиняя значительные страдания пациентам, увеличивают смертность и экономический ущерб. Известно, что в настоящее время патология неизлечима. Однако при своевременной диагностике ее развитие можно замедлить.

По данным ряда исследований распространенность ВЗК в России в среднем колеблется от 3.7 до 20.4 нового случая на 100 тыс. населения. По данным Минздрава РФ рост заболеваемости язвенным колитом с 2012 по 2015 гг. составил 31.7%, а болезни Крона – 20.4%. Клинические работы, описывающие варианты течения ВЗК в России, единичны. Смертность от гастроэнтерологических причин в России по сравнению со странами ЕС (с 1990 по 2010) представлена на рис. 7. Эти заболевания занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических болезней, где Россия, Украина и Китай лидируют по числу смертей на 100 тыс. населения. Минздрав России отметил: уровень смертности россиян от болезней органов пищеварения составил в 2017 г. 63.3 на 100 тыс. населения. Этот показатель на 28.1% выше, чем число умерших пациентов в 2012 г., – 49.4 на 100 тыс. населения. Всего от

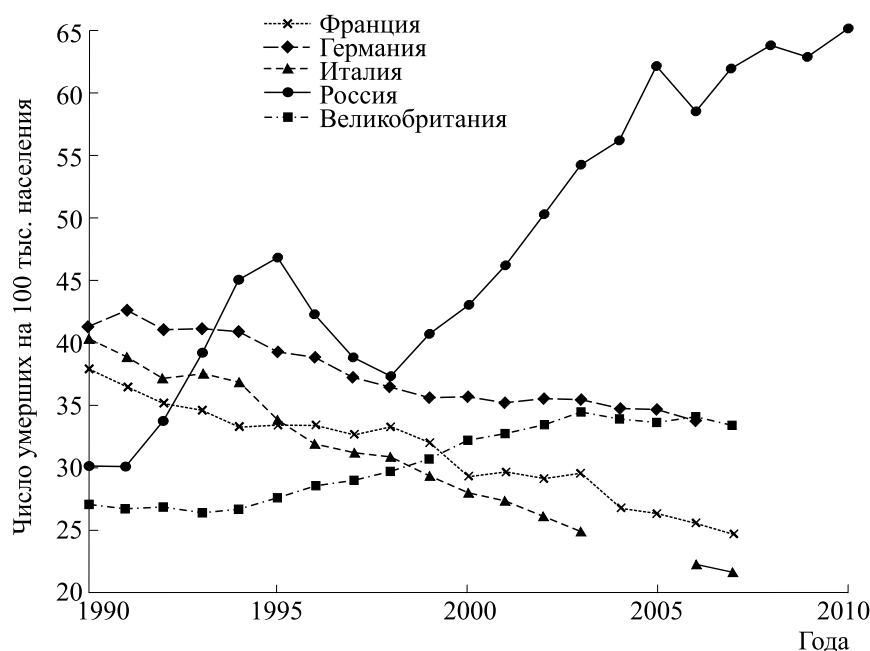


Рис. 7. Смертность от заболеваний органов пищеварения на 100 тыс. населения в России по сравнению со странами ЕС (с 1990 по 2010 гг.). Представленные данные не включают онкологические заболевания ЖКТ.

болезней органов пищеварения в 2017 г. умерло 92989 человек (в 2012 г. — 70793 человека). Актуальность этих медико-биологических исследований с учетом демографической ситуации в России особенно возрастает.

Известно, что болезнь Крона и язвенный колит постепенно разрушают стенки кишечника. Это катастрофически ухудшает качество жизни больных и грозит им опасными осложнениями. Тем не менее, причина ВЗК неизвестна, и пока ученые и врачи не поймут больше о механизмах, лежащих в основе развития ВЗК, профилактика или лечение будут невозможны [23, 24].

Болезнь Крона. Это заболевание называют одним из самых загадочных. Болезнь названа по имени американского гастроэнтеролога Баррила Бернарда Крона (1884–1983), который в 1932 г. вместе с двумя коллегами по нью-йоркской больнице Маунт-Синай — Леоном Гинзбургом (1898–1988) и Гордоном Оппенгеймером (1900–1974) — опубликовали первое описание 18 случаев неизвестного в то время заболевания. До настоящего времени точная причина болезни Крона остается неизвестной. Ключевые признаки для диагностики болезни Крона включают в себя комбинацию рентгенологических, эндоскопических и патологических данных, демонстрирующих очаговые,

Таблица 1. Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 65 лет в некоторых странах в 1965 и 2015 гг

	Мужчины			Женщины		
	1965	2015	Прирост	1965	2015	Прирост
Россия	12.7	13.4	0.7	16.3	17.7	1.4
Германия	12.2	17.9	5.7	14.8	21.0	6.2
Испания	13.2	19.0	5.8	15.8	23.0	7.2
Италия	12.9	18.9	6.0	15.1	22.2	7.1
Нидерланды	13.9	18.4	4.5	16.1	21.1	5.0
Норвегия	14.2	18.9	4.7	16.4	21.6	5.2
Франция	12.6	19.4	6.8	16.1	23.5	7.4
Швеция	13.9	18.9	5.0	16.0	21.5	5.5
Япония	11.9	19.3	7.4	14.6	24.2	9.6

Примечание. Источники — Росстат и Евростат, 2016.

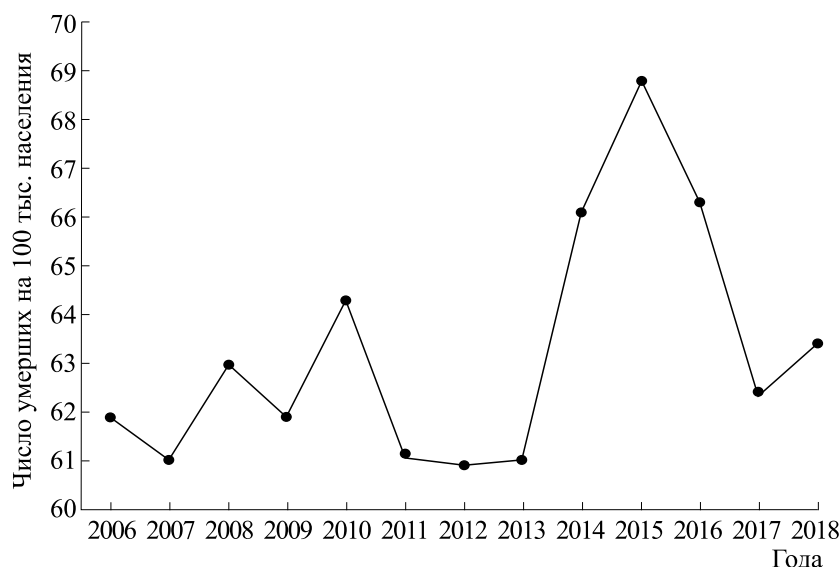


Рис. 8. Число умерших от болезней органов пищеварения в расчете на 100 тыс. населения (оперативные данные) (<https://gastroscan.livejournal.com/736500.html>).

асимметричные, трансмуральные или гранулематозные признаки. Абдоминальная компьютерная томография и энтерография являются наиболее предпочтительным рентгенологическим исследованием первой линии, используемым для оценки болезни Крона тонкой кишки. Диагностическая точность магнитно-резонансной энтерографии/энтероклизиса аналогична компьютерной томографии, а также предотвращает воздействие ионизирующего излучения на организм. Эндоскопические показатели считаются золотым стандартом для измерения активности болезни Крона, и они чаще используются в клинических испытаниях для измерения эффективности различных препаратов в отношении индукции и поддержания заживления слизистой оболочки. Наиболее распространенные системы оценки, используемые для измерения клинической активности заболевания, включают индекс активности болезни Крона (CAI), HBI-индекс Харви–Брэдшоу (HBI), краткий опросник по воспалительным заболеваниям кишечника (SIBDQ) [25–29].

Индекс активности болезни Крона — это исследовательский инструмент, используемый для количественной оценки симптомов пациентов с болезнью Крона. Он имеет значение в исследованиях лекарств, используемых для лечения болезни Крона; большинство крупных исследований новых лекарств используют CAI для определения ответа или ремиссии заболевания.

Индекс Харви–Брэдшоу был разработан в 1980 г. как более простая версия CAI для целей сбора

данных. Он состоит только из клинических параметров: общее самочувствие (0 = очень хорошо, 1 = чуть ниже среднего, 2 = плохо, 3 = очень плохо, 4 = ужасно); боль в животе (0 = нет, 1 = легкая, ...).

Краткий опросник воспалительных заболеваний кишечника является широко используемым инструментом для оценки качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с ВЗК [25–29]. Лечение болезни Крона рассматривается как развивающаяся проблема из-за ее широко гетерогенных проявлений, совпадения характеристик с другими воспалительными заболеваниями, часто неуловимых внекишечных проявлений и неопределенной этиологии. Среди причин называют *генетические, инфекционные, иммунологические* факторы [36–45].

Наследственные факторы. Выявлена повышенная частота мутации гена *CARD15* (ген *NOD2*). Ген *CARD15* кодирует белок, содержащий домен активации каспазы (caspase recruitment domain-containing protein 15) [40–42]. Некоторые генетические варианты *CARD15* влияют на аминокислотные последовательности в лейцин-обогащенных повторах или в соседних областях белка. Благодаря наличию лейцин-обогащенных повторов белок *CARD15* активизирует ядерный транскрипционный фактор NF-κB [43–45]. Последний представляет собой универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов *иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла*. Нарушение регуляции NF-κB вызывает

воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций [40–45].

Лейцин-обогащенные повторы также действуют как внутриклеточные рецепторы для компонентов болезнетворных микробов. Обычно выделяют четыре варианта (Arg702Trp, Gly908Arg, ins3020C, IVS8+158), связанных с повышенным риском болезни Крона. Судя по выборкам в европейских популяциях, каждый из этих вариантов встречается не более чем у 5 % населения. Однако к настоящему времени известно не менее 34 вариантов генов, ответственных за проявление болезни Крона. Некоторые ученые и врачи считают, что, по крайней мере, 25 из этих 34 вариантов непосредственно связаны с болезнью Крона.

Инфекционные факторы. В настоящее время их роль не подтверждена. Однако введение смывов кишечника лабораторным животным (крысам) иногда позволяет вызвать болезнь Крона у последних. Высказывались предположения о вирусной или бактериальной природе. Однако на данный момент времени они не являются доказанными [46–48].

Иммунологические факторы: системное поражение органов при болезни Крона наталкивает на аутоиммунную природу заболевания [49–51]. У пациентов обнаруживают патологически высокое число Т-лимфоцитов, ответственных за первую линию обороны в борьбе с инфекционными факторами; антитела к кишечной палочке — вид грамотрицательных палочковидных бактерий, широко распространенных в нижней части кишечника теплокровных животных; белку коровьего молока; липополисахаридам, активирующим оксидативный и нитрозативный стрессы. Из крови больных в периоды обострений выделены иммунные комплексы, образующиеся при реакции связывания антител с антигенами как результат иммунного ответа на чужеродные антигены. Существуют нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Однако, скорее всего, они носят вторичный характер. Один из возможных механизмов нарушений — это наличие какого-то специфического антигена в просвете кишки/крови больных, приводящего к активации Т-лимфоцитов, клеточных макрофагов, — к выработке антител, цитокинов, простагландинов, активных форм азота и активных форм кислорода, которые активируют оксидативный и нитрозативный стресс и вызывают образование диоксида азота (NO_2), ОН-радикалов и пероксинитритов, способных вызывать различные повреждения клеток и тканей [52–54]. Эксклюзивное энтеральное питание является обыч-

ным способом в лечении активной стадии болезни Крона [55, 56].

Язвенный колит. Язвенным колитом называют хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстого кишечника, возникающее в результате нарушений/дисбаланса иммунной системы, в результате которого выделяются антитела к собственному эпителию слизистой оболочки. Пик заболеваемости приходится на ранний взрослый возраст, но у пациентов заболевание может развиваться с раннего детства до зрелого возраста. Анемия и повышенная скорость оседания эритроцитов или уровень С-реактивного белка могут свидетельствовать о воспалительном заболевании кишечника, но отсутствие лабораторных отклонений не исключает язвенный колит. Диагноз подозревается клинически и подтверждается эндоскопической биопсией. Пациенты с язвенным колитом имеют повышенный риск развития рака толстой кишки и должны проходить периодическую колоноскопию. Уровень заболеваемости: примерно 3–5 случаев на 100 тыс. населения. Язвенный колит может обостряться без явной причины. Однако чаще всего это происходит под воздействием стресса, неправильного питания, и, при лечении некоторыми лекарствами. До настоящего времени точная причина активации выработки антител остается неизвестной [57, 58].

Синдром раздраженного кишечника. Знания о патофизиологии СРК развивались, начиная с нарушений моторики и заканчивая висцеральной гиперчувствительностью и, в конечном счете, изменениями в двунаправленной связи между мозгом и кишечником, где ключевую роль играют нейротрансмиттеры, такие как серотонин. Недавно была предложена многокомпонентная модель заболевания, которая объединяет все эти изменения. Эта модель разделена на физиологические, когнитивные, эмоциональные и поведенческие компоненты, которые объясняют как желудочно-кишечные, так и конституциональные симптомы. В последние годы произошел взрыв исследований вместе с новыми разработками в области фармакологического лечения СРК, которые поддерживают каждый компонент этой модели [59, 60].

Многочисленные исследования продемонстрировали способность пероральных иммуноглобулинов улучшать прибавку в весе, поддерживать барьерную функцию кишечника и уменьшать тяжесть энтеропатии у животных. Совсем недавно исследования на людях предоставили доказательства того, что полученный из сыворотки бычий иммуноглобулин/белковый изолят без-

опасен и улучшает пищевой статус и желудочно-кишечные симптомы у пациентов с энтеропатией, связанной с синдромом раздраженного кишечника [61]. Имеются работы, авторы которых обобщили исследования, демонстрирующие влияние энтеропатии на статус питания и то, как специально разработанные иммуноглобулины крупного рогатого скота могут помочь восстановить гомеостаз кишечника и статус питания у пациентов с определенными энтеропатиями. Такие белковые препараты могут обеспечить определенную пищевую поддержку, необходимую для диетического управления пациентами, которые из-за терапевтических или хронических медицинских потребностей имеют ограниченную или нарушенную способность переваривать, всасывать или метаболизировать обычные продукты питания или определенные питательные вещества, или другие особые потребности в питательных веществах [61].

ПСИХИЧЕСКИЕ И СОМАТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ: КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Взаимодействие между «душой» и «телом», между психическими и соматическими факторами в болезни было известно еще врачам античности. Эти аспекты рассматривал Демокрит (V в. до н.э.). Он полагал, что «душа» часто может служить причиной болезней и других бедствий «тела». Платон (IV в. до н.э.) был убежден, что сумасшествие (мания) у многих людей возникает в силу соматического недуга [22]. Сохранившиеся сведения в истории медицины позволяют считать первым «психосоматиком» М. Цицерона (I в. до н.э.). Он высказывал аргументированные суждения по поводу воздействия горя, сильных душевных волнений и переживаний на здоровье человека и описал возникновение телесных болезней от душевных страданий. Еще 2400 лет назад Сократ (ок. 469–399 г. до н.э.) утверждал, что не существует телесной болезни, отделенной от болезни душевной, а Платон, его знаменитый ученик, сетовал: «Большая ошибка совершается там, где телесные и душевные болезни лечат разные врачи» [22, 30].

В Новое время (после 1600 г.) были совершены открытия, которые позволили перейти от умозрительных построений к конкретным экспериментальным и клиническим данным. Клетка, как известно, была впервые обнаружена с помощью микроскопа Робертом Гуком в 1665 г. [62]. Первая клеточная теория была создана Теодором Шванном и Маттиасом Шлейденом в 1830-х годах [62–64]. Клеточная патология и теория медицины, основанные на учении Р. Вирхова о клетке как материальном субстрате болезни, были сформули-

рованы Рудольфом Вирховым в 1855–1858 гг. [64–69]. Наличие мембран вокруг живых клеток было установлено в работах немецкого ботаника К.В. Негели в 1855 г. Он обнаружил, что неповрежденные клетки могут изменять свой объем при изменении осмотического давления окружающей среды.

Идеи о том, что основная единица всего живого — *клетка* — представляет собой структурно-функциональную элементарную единицу строения и жизнедеятельности всех организмов, постоянно эволюционировали [62, 68]. Клетка обладает собственным обменом веществ, способна к самовоспроизведению.

На протяжении всего времени врачи старались выявить *специфические изменения* клеток при развитии патологических процессов. В 1894 г. немецким ученым Р. Альтманом впервые были обнаружены субклеточные структуры, которые немецкий гистолог К. Бенда в 1898 г. назвал митохондриями [69–73]. Эндоплазматический ретикулум впервые был описан американским биологом К.Р. Портером в 1945 году. К середине XX века была создана симбиотическая теория происхождения митохондрий, согласно которой потомки определенных групп бактерий вступили в симбиоз с предками современных эукариот [72–78]. Согласно этой теории, в ходе эволюции бактерии-эндосимбионты превратились в полуавтономные биоэнергетические станции клеток, способные продуцировать АТФ и митохондриальный мембранный потенциал.

Митохондрии также сохранили способность автономно от клетки синтезировать некоторые белки и размножаться путем деления. Эндосимбиотическая гипотеза происхождения митохондрий и эндоплазматического ретикулума [72–78] и гипотеза о нитратно-нитритном дыхании [79–82] как предшественнике кислородного дыхания получили развитие и подтверждение в многочисленных работах [69–82].

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В СВЕТЕ РИМСКИХ КРИТЕРИЕВ IV ПЕРЕСМОТРА

Желудочно-кишечные симптомы широко распространены. Однако у многих людей, у которых они есть, нет органического объяснения их симптомам. Эти состояния затрагивают до 40% людей в любой момент времени, и у двух третей этих людей наблюдаются хронические, изменчивые симптомы. Патофизиология функциональных желудочно-кишечных расстройств сложна. Она включает двунаправленное нарушение регуляции взаимодействия кишечника и мозга (через ось

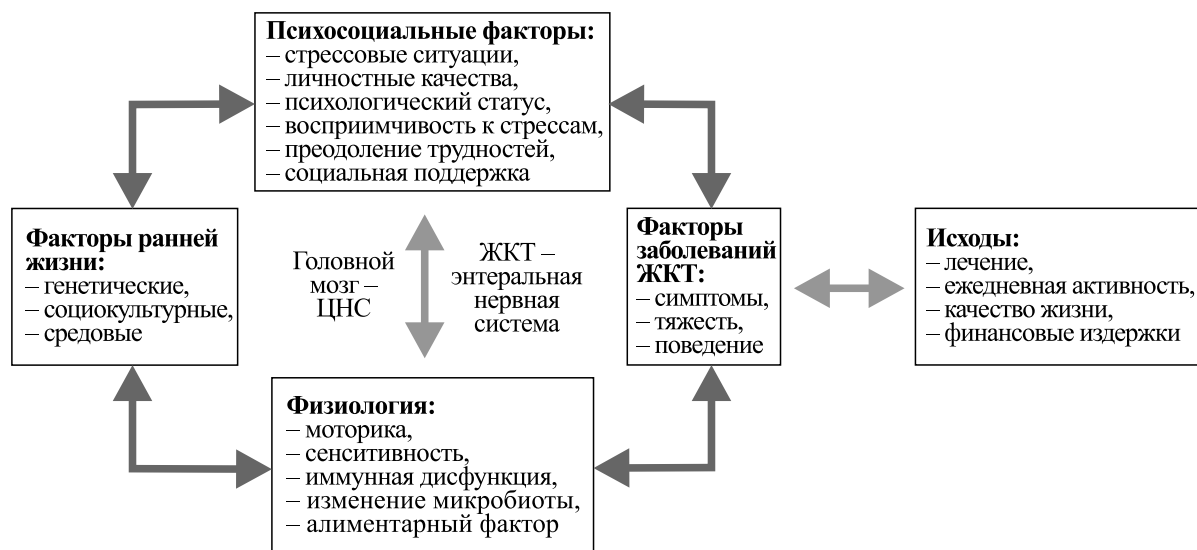


Рис. 9. Биопсихосоциальная модель генеза функциональных заболеваний ЖКТ [83, 84].

«кишечник—мозг»), а также микробный дисбактериоз в кишечнике, измененную иммунную функцию слизистой оболочки, висцеральную гиперчувствительность и аномальную моторику желудочно-кишечного тракта [83–85]. Следовательно, номенклатура относится к этим состояниям как к состояниям с нарушениями взаимодействия кишечника и мозга. Функциональные расстройства ЖКТ являются наиболее распространенными расстройствами, встречающимися в клинической практике гастроэнтеролога. В ходе работы по формированию Римских критериев IV пересмотра (Rome Foundation, 1916) были достигнуты определения функциональных расстройств ЖКТ, позволяющие подразделять пациентов на отдельные диагностические категории. Согласно новому определению, предложенному экспертным советом Римского фонда IV пересмотра, функциональные заболевания ЖКТ — это нарушения взаимодействия головного мозга и ЖКТ [83, 84]. В обновленную классификацию функциональных заболеваний ЖКТ добавлены новые нозологические единицы с известными причинно-следственными факторами. В рамках новой модели формирования функциональных заболеваний ЖКТ центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг — ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях (рис. 9).

Согласно современным представлениям под влиянием стрессовых ситуаций и психических травм могут возникать эмоциональные реакции, проявляющиеся вегетативно-соматической симптоматикой. У больных часто определяется высокий уровень невротизации, тревожности, депрессивных состояний, «соматовегетативных

расстройств». Тревога наблюдается примерно у 50% пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [83–93]. Известно, что тревога индуцируется стрессовым ответом, опосредованным в первую очередь через высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса. Такой стрессовый ответ приводит к физиологическим изменениям, включая нарушения моторики ЖКТ. Помимо этого, кортикотропин-рилизинг-гормон может влиять на центральную обработку ноцицептивных сигналов, участвуя в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности [83–86].

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Механизмы, включающиеся в патологические процессы при воспалительных заболеваниях кишечника, могут негативно влиять на продолжительность жизни пациентов с ВЗК. Как указывалось выше, смертность от заболеваний органов пищеварения на 100 тыс. населения в России по сравнению со странами ЕС (с 1990 по 2010) бьет все антирекорды (рис. 7). Ранее мы анализировали причины снижения средней продолжительности жизни и повышенной смертности в СССР/РФ с 1962 г. по 2022 г. [95–100]. Особое внимание было уделено последним пяти годам — с 2017 по 2022 гг. [95, 96, 98–101]. Анализ причин и выяснение механизмов, участвующих в указанных выше процессах, привели нас к выводу о том, что практически все патологические процессы, протекающие на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов и активации иммунных/аутоиммунных реакций имеют общую составляющую. Эта составляющая обусловлена

возникновением химического или свободно радикального резонанса между активными формами азота ($\bullet\text{NO}$, $\bullet\text{NO}_2$) и активными формами кислорода ($\bullet\text{O}_2^-$, $\bullet\text{OH}$ -радикалами).

В ходе этого свободнорадикального резонанса повышенные концентрации $\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{O}_2^-$ взаимодействуют друг с другом с очень высокими скоростями и завершаются образованием высокотоксичных и высокореакционных соединений — $\bullet\text{NO}_2$, $\bullet\text{OH}$ -радикалов, пероксинитритов, которые вновь превращаются в $\bullet\text{NO}$, $\bullet\text{NO}_2$ и $\bullet\text{OH}$ -радикалы, замыкая тем самым патогенетический цикл [101–119]. Это такие реакции, которые способны к *цепным свободно радикальным процессам*, разрушающим практически все компоненты клеток и субклеточных структур. Однако если снизить концентрацию $\bullet\text{NO}$ или $\bullet\text{O}_2^-$ при помощи ингибиторов NO-синтаз, ловушек $\bullet\text{NO}$ (например, диэтилдитиокарбамата — дисульфирама) и/или ингибиторов свободно радикальных процессов с участием $\bullet\text{NO}$ или $\bullet\text{O}_2^-$, то можно влиять практически на все патологические процессы, протекающие на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов и активации иммунных/аутоиммунных процессов [95–130].

Формулируя новые обобщения, мы видели, что они легко встраиваются в существующую систему знаний [103, 120, 123–126, 143]. Это позволило нам выйти на *теорию типового патологического процесса* [102], активно развиваемую в последние десятилетия [144–149]. Оказалось, что концепции циклов $\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{O}_2^-$ [103, 119, 120, 150–154], принципы цикличности и голографический принцип [124, 143], хорошо дополняют теорию типового патологического процесса [102, 143–149]. Самыми существенными обобщениями мы считаем следующие выводы: 1) патология начинается с нарушения нормальных регуляторных циклов, которые поддерживают основные биохимические и физиологические показатели в пределах нормы; 2) циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала с их гемсодержащими белками и системами антиоксидантной защиты не допускают прямого взаимодействия $\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{O}_2^-$ и образования диоксида азота ($\bullet\text{NO}_2$) и $\bullet\text{OH}$ -радикалов, способных разрушать практически все компоненты клеток и субклеточных структур; 3) нарушение указанных выше циклов $\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{O}_2^-$ ведут к переходу от нормы к развитию различных патологических процессов. Патологический процесс, развивающийся при пандемии COVID-19, также оказался зависимым от оксидативного и нитрозативного стресса [98–101].

Ранее нами было показано, что такие процессы развиваются также на фоне нитратно-нитритного загрязнения окружающей среды [95, 97]. У нас есть все основания предполагать, что эти же процессы развиваются при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. На фоне оксидативного и нитрозативного стресса они могут способствовать формированию фиброза, и, в конце концов, негативно влиять на продолжительность жизни пациентов с ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных о причинно-следственной связи между физиологическими и патологическими процессами в мозге и в желудочно-кишечном тракте свидетельствует о том, что ось «мозг–кишечник» играет центральную роль в кишечном гомеостазе. Под влиянием стрессовых ситуаций и психических травм могут возникать эмоциональные реакции, проявляющиеся вегетативно-соматической симптоматикой. Нервная система ЖКТ, то есть энтеральная нервная система, обладает способностью управлять ЦНС. Патогенные механизмы, связанные с наследственными, иммунными/аутоиммунными и, возможно, инфекционными факторами находятся в центре внимания многих исследователей. Это обусловлено тем, что интактная ЭНС необходима для жизни, а дисфункции ЭНС часто связаны не только с расстройствами пищеварения, но и неврологическими расстройствами. С другой стороны, стрессы, переходящие в дистрессы (по Г. Селье), вызванные разными причинами, могут запускать причинно-следственные связи, приводящие к сокращению средней продолжительности жизни. В России смертность от заболеваний органов пищеварения на 100 тыс. населения значительно превосходит такой же показатель по сравнению со странами Европейского сообщества. Такими же особенностями, по данным Росстата и Евростата, характеризуется ожидаемая средняя продолжительность жизни населения России. Более того, Россия вместе с Украиной и Китаем оказались в числе лидеров по смертности среди европейских стран от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Выяснение причинно-следственной связи между неврологическими, психическими и желудочно-кишечными заболеваниями необходимо для объединения усилий специалистов различного медико-биологического профиля с целью научиться корректировать психосоматические реакции при ВЗК.

По объединенным данным Всемирной Организации Здравоохранения, от 38 до 42% всех пациентов, посещающих кабинеты соматических

врачей, относятся к группе функциональных психосоматиков. Термин психосоматика происходит от древнегреч. $\psi\upsilon\chi\eta$ — душа и $\sigma\omicron\mu\alpha$ — тело. Психосоматическая медицина — это направление в медицинской психологии, изучающее влияние психологических факторов на возникновение, течение и исход соматических (телесных) заболеваний [87–94]. Римский процесс и Римские критерии — это международные усилия по сбору научных данных, которые могут помочь в диагностике и лечении функциональных психосоматических желудочно-кишечных расстройств [83–85]. Первая попытка классифицировать новую область функциональных желудочно-кишечных расстройств была предпринята в 1962 г. Впоследствии было проведено несколько эпидемиологических и клинических исследований, оценивающих распространенность и частоту симптомов СРК у здоровых людей и пациентов с СРК. Согласно новому определению, предложенному экспертным советом Римского фонда IV пересмотра (2016 г.), функциональные заболевания ЖКТ — это нарушения взаимодействия головного мозга и ЖКТ. В рамках новой модели формирования функциональных заболеваний ЖКТ центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг — ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях [83–93].

Однако кроме функциональных заболеваний ЖКТ существуют более серьезные заболевания ЖКТ, такие как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона и язвенный колит, которые постепенно разрушают стенки кишечника. Это те заболевания, которые ухудшают качество жизни больных и грозят им опасными осложнениями. Однако причина ВЗК неизвестна, и пока ученые и врачи не поймут больше о механизмах, лежащих в основе развития ВЗК, эффективная профилактика или лечение будут невозможны. Кишечный фиброз представляет собой поздний фенотип воспалительного заболевания кишечника, который лежит в основе большинства отдаленных осложнений и хирургических вмешательств у пациентов, особенно при болезни Крона. Несмотря на эти проблемы, антифиброзная терапия все еще недостаточна, в основном из-за отсутствия понимания патогенетических механизмов, которые опосредуют фиброгенез у пациентов с хроническим воспалением кишечника. Хотя *фиброз вызывается рецидивирующими эпизодами воспаления и заживления ран*, современные методы лечения ВЗК, тем не менее, не снижают частоту стеноза, что позволяет предположить, что механизмы, лежащие в основе воспаления и способствующие фиброзу, для современной медицины неизвестны. И это несмотря на широко рекламируемый ферментный препарат

лонгидаза, который обладает гиалуронидазной активностью, способной расщеплять кислые мукополисахариды, и, тем самым, увеличивать проницаемость соединительных тканей и способствовать их расщеплению. Этот препарат в течение суток выводится как через почки (45–50 %), так и через кишечник (3–5%). Поэтому можно было бы ожидать, что он может быть эффективным средством не только при лечении урологических заболеваний, но и заболеваний ЖКТ с кишечным фиброзом. Однако современная медицина все еще не использует *лонгидазу* в качестве средства для антифиброзной терапии.

Выше было отмечено, что *фиброз вызывается рецидивирующими эпизодами воспаления и заживления ран*. Согласно развиваемым в литературе представлениям важную роль в развитии многих патологических процессов, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных и иммунных/аутоиммунных процессов играют нарушения циклической регуляции активных форм азота и активных форм кислорода [95]. Анализируя литературные данные и результаты собственных исследований, мы пришли к важному выводу. Он состоит в том, что при многих патологических процессах, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов и активации иммунных/аутоиммунных процессов наблюдается химический или свободно радикальный резонанс [101]. В ходе этого свободно радикального резонанса в течение короткого времени повышенные концентрации NO и $\bullet\text{O}_2^-$ взаимодействуют друг с другом с очень высокими скоростями и завершаются образованием высокотоксичных и высокореакционных соединений — NO_2 , OH -радикалов, пероксинитритов, которые вновь превращаются в NO , NO_2 и OH -радикалы, замыкая тем самым патогенетический цикл. Это такие реакции, которые способны к *цепным свободнорадикальным процессам*, разрушающим практически все компоненты клеток и субклеточных структур. Однако если снизить поступление в организм продуктов питания с высоким содержанием нитратов, уменьшить объем потребляемой пищи или снизить концентрацию NO или $\bullet\text{O}_2^-$ при помощи ингибиторов NO -синтаз, ловушек NO (например, диэтилдитиокарбамата — дисульфирама) и/или ингибиторов свободно радикальных процессов, то тем самым можно влиять на интенсивность развития патологических процессов. Тех процессов, которые, в свою очередь, могут оказывать влияние и на среднюю продолжительность жизни [102]. Особое внимание нужно обращать на овощи/корнеплоды, произрастающие в почве или на самой поверхности почвы: свеклу, кабач-

ки, арбузы. Именно эти продукты способны накапливать большое количество нитратов, которые могут превращаться в организме в нитриты и еще более активные соединения – NO и NO₂. Поэтому профилактика практически всех заболеваний, в том числе и заболеваний ЖКТ, должна начинаться со снижения воспалительных процессов, оксидативного и нитрозативного стресса, уменьшения активности иммунных и аутоиммунных реакций в организме человека. Мы надеемся, что анализ представленной проблемы будет полезен для физиологов и патофизиологов, биофизиков и биохимиков, а также для врачей, которые занимаются профилактикой ВЗК и лечением пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ, включая болезнь Крона и язвенный колит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. M. Collins, M. Surette, and P. Bercik, *Nat. Rev. Microbiol.*, **10** (11), 735 (2012).
2. S. H. Rhee, C. Pothoulakis, and E. A. Mayer, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **6** (5), 306 (2009).
3. A. Mulak and B. Bonaz, *Med. Sci. Monit.*, **10** (4), RA55 (2004).
4. M. J. Schmulson, *Isr. Med. Assoc. J.*, **3** (2), 104 (2001).
5. E. A. Mayer, B. D. Naliboff, and L. Chang, *Eur. J. Surg. Suppl.*, **587**, 3 (2002).
6. L. Ohman and M. Simrén, *Dig. Liver Dis.*, **39** (3), 201 (2007).
7. A. Gasbarrini, E. C. Lauritano, M. Garcovich, et al., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., Suppl* **1**, 111 (2008).
8. B. W. Petschow, B. P. Burnett, A. L. Shaw, et al, *Dig. Dis. Sci.*, **60** (1), 13 (2015).
9. G. Agirman, K. B. Yu., and E. Y. Hsiao, *Science*, **374** (6571), 1087. (2021).
10. C. Fung, P. Vanden Berghe, *Cell Mol. Life Sci.* **77** (22), 4505 (2020).
11. M. Rao, M.D. Gershon, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **13** (9), 517 (2016).
12. L. Wei, R. Singh, S. E. Ha, et al., *Gastroenterology*, **160** (7), 2451(2021).
13. https://www.pravda.ru/mysterious/1057413-2nd_brain_in_stomach.
14. J. L. Stewart., S. S. Khalsa, R. Kuplicki, et al., *Addict. Biol.*, **25** (6) (2020).
15. C. E. Maracic and S. J. Moeller, *Curr. Behav. Neurosci. Rep.*, **8** (4), 113 (2021).
16. J. L. Stewart, A. C. May, S. F. Tapert, and M. P. Paulus, *Drug. Alcohol. Depend.*, **154**, 264 (2015).
17. F. C. Hummel, *Nervenarzt* **85** (6), 708 (2014).
18. E. A. Mayer, K. Tillisch, and A. Gupta, *J. Clin. Invest.*, **125** (3), 926 (2015).
19. C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani, and E. A. Mayer, *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, **6** (2), 133 (2018).
20. K. G. Margolis, J. F. Cryan, and E. A. Mayer, *Gastroenterology*, **160** (5), 1486 (2021).
21. L. Galland, *J. Med. Food*, **17**(12), 1261 (2014).
22. gastroscan.livejournal.com/736500.html.
23. J. Torres, S. Mehandru, J. F. Colombel, and L. Peyrin-Biroulet, *Lancet*, **389** (10080), 1741 (2017).
24. B. Veauthier and J. R. Hornecker, *Am. Fam. Phys.*, **98** (11), 661 (2018).
25. M. Gajendran, P. Loganathan, A. P. Catinella, and J. G. Hashash, *Dis. Mon.*, **64** (2), 20 (2018).
26. W. P. W. Chan, F. Mourad, and R. W. Leong, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **33**(5), 998 (2018).
27. C. M. Verburt, M. Ghiboub, M. A. Benninga, et al., *Nutrients*, **13** (1), 212 (2021).
28. J. Jiang, L. Chen, Y. Chen, and H. Chen, *BMC Gastroenterol.*, **22** (1), 212 (2022).
29. A. MacLellan, J. Moore-Connors, S. Grant, et al., *Nutrients*, **9** (5), 447 (2017).
30. Е. Ю. Плотникова, А. М. Селедцов, М. А. Шамрай и др., *Лечащий врач*, **10**, 96 (2012).
31. К. М. Быков, *Кора мозга и внутренние органы* (Воен.-мор. мед. акад., Киров, 1942).
32. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, **12-2** (82), 166 (2021).
33. <https://blog.bc-pf.org/gut-brain-axis/sensit.ru>.
34. <https://medach.pro>.
35. Э. Майер, *Второй мозг: Как микробы в кишечнике управляют нашим настроением, решениями и здоровьем* (ООО «Альпина нон-фикшн», М., 2016).
36. Z. Shen, C. Zhu, Y. Quan, et al., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **32** (11), 1804 (2017);
37. I. Koutroubakis, O. N. Manousos, S. G. Meuwissen, and A. S. Pena, *Hepatogastroenterology*, **43** (8), 381 (1996).
38. H. Asakura, K. Suzuki, T. Kitahora, and T. Morizane, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **23** (12), 1794 (2008).
39. S. Danese, M. Sans, and C. Fiocchi, *Autoimmun. Rev.*, **3** (5), 394 (2004).
40. I. Siddique, A. S. Mustafa, I. Khan, et al., *Saudi J. Gastroenterol.*, **27** (4), 240 (2021).
41. N. Abu Freha, W. Badarna, M. Abu Tailakh, et al., *Isr. Med. Assoc. J.*, **20** (11), 695 (2018).
42. A. Boukercha, H. Mesbah-Amroun, A. Bouzidi, et al., *World J. Gastroenterol.*, **21** (25), 7786 (2015).
43. E. Leshinsky-Silver, A. Karban, S. Cohen, et al., *Int. J. Colorectal. Dis.*, **22** (9), 1021 (2007).

44. W. Klein, A. Tromm, C. Folwaczny, et al., *Int. J. Colorectal. Dis.*, **19** (2)153 (2004).
45. M. Zhang, J. Huang, X. Tan, et al., *Med. Sci. Monit.*, **21**, 3186 (2015).
46. J. Carrière, A. Darfeuille-Michaud, and H. T. Nguyen, *World J. Gastroenterol.*, **20** (34), 12102. (2014)
47. M. C. Cenit., M. Olivares, P. Codoñer-Franch, and Y. Sanz, *Nutrients*, **7** (8), 6900 (2015).
48. G. De Hertogh, J. Aerssens, K. P. Geboes, and K. Geboes, *World J. Gastroenterol.*, **14** (6), 845 (2008).
49. B. Orts, A. Gutierrez, L. Madero, et al., *Front. Pharmacol.*, **12**, 795272 (2022).
50. L. Qiao, M. Golling, F. Autschbach, et al., *Clin. Exp. Immunol.*, **97** (2), 303 (1994).
51. S. Sedda, G. Bevivino, and G. Monteleone, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, **14** (11), 907 (2018).
52. N. Avdagić, A. Zacić, N. Babić, et al., *J. Basic Med. Sci.*, **13** (1), 5 (2013).
53. M. Pool, G. Oudkerk, J. J. Bouma, et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, **30** (8), 784 (1995).
54. B. Gawrońska, J. Matowicka-Karna, M. Kralisz, and H. Kemona, *Oncotarget*, **8** (40), 68108 (2017).
55. D. Goens and D. Micic, *Curr. Gastroenterol. Rep.*, **22** (4), 19 (2020).
56. J. Jiang, L. Chen, and Y. Chen, *BMC Gastroenterol.*, **22** (1), 212 (2022).
57. I. Ordás, L. Eckmann, M. Talamini, et al., *Lancet*, **380** (9853), 1606 (2012).
58. S. M. Adams and P. H. Bornemann, *Am. Fam. Physician.*, **87** (10), 699 (2013).
59. A. Gasbarrini, E. C. Lauritano, M. Garcovich, et al., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **12** (Suppl 1), 111 (2008).
60. B. W. Petschow, B. P. Burnett, A. L. Shaw, et al., *Dig. Dis. Sci.*, **60** (1), 13 (2015).
61. B. Z. Shao, S. L. Wang, P. Pan, et al., *Inflammation*, **42** (4), 1147 (2019).
62. L. Wolpert, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **349** (1329), 227 (1995).
63. D. Ribatti, *Exp. Cell Res.*, **364** (1), 1 (2018).
64. L.M. Buja, *Exp. Mol. Pathol.*, **121**, 104660 (2021).
65. R. H. de Gouveia, J. Gulczynski, V. Canzonieri and G. Nesi, *Virchows Arch.*, **479** (6), 1063 (2021).
66. H. Ellis and R. Linssen, *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*, **82** (10), 1 (2021).
67. H. Ellis and R. Linssen, *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*, **82** (10), 1 (2021).
68. G. Ling, *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, **39** (1), 1 (2007).
69. Л. Маргелис, *Роль симбиоза в эволюции клетки* (Мир, М., 1983).
70. Э. Брода, *Эволюция биоэнергетических процессов* (Мир, М., 1978).
71. V. Zimorski, C. Ku, W. F. Martin, and S. B. Gould, *Curr. Opin. Microbiol.*, **22**, 38 (2014).
72. L. Margulis and D. Bermudes, *Symbiosis*, **1**, 101 (1985).
73. L. Margulis, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **29**, 21 (1975).
74. A. V. Pinevich and A. G. Desnitskii, *Tsitologiya*, **21** (7), 755 (1979).
75. D. S. Schwarz and M. D. Blower, *Cell Mol. Life Sci.*, **73** (1), 79 (2016).
76. R. Cazzolla Gatti, *Theor. Biol. Forum*, **111** (1–2), 13 (2018).
77. L. M. Westrate, J. E. Lee, W. A. Prinz, and G. K. Voeltz, *Annu. Rev. Biochem.*, **84**, 791 (2015).
78. S. Chen, P. Novick, S. Ferro-Novick, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **25** (4), 428 (2013).
79. B. Kraft, M. Strous, and H. E. Tegetmeyer, *J. Biotechnol.*, **155** (1), 104 (2011).
80. B. Kraft, H. E. Tegetmeyer, R. Sharma, et al., *Science*, **345** (6197), 676 (2014).
81. C. E. Goh, B. Bohn, C. Marotz, et al., *J. Am. Heart. Assoc.*, **11** (10), e023038 (2022).
82. C. E. Goh, P. Trinh, and P. C. Colombo, *J. Am. Heart Assoc.*, **8** (23), e013324 (2019).
83. D. A. Drossman, *Gastroenterology*, **S0016-5085** (16), 00223-7 (2016).
84. J. Tack and D. A. Drossman, *Neurogastroenterol. Motil.*, **29** (9), e13053 (2017).
85. C. J. Black, D. A. Drossman, N. J. Talley, and J. Ruddy, *Lancet*, **396** (10263), 1664. (2020).
86. Holzer, *Front. Behav. Neurosci.*, **16**, 929332 (2022).
87. О. В. Ташян, Дис ... канд. мед. наук (Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, М., 2017).
88. А. П. Погромов, О. В. Ташян, М. Г. Мнацаканян и Г. М. Дюкова, *Клинич. медицина*, **94** (10), 795 (2016).
89. G. M. Diukova, V. L. Golubev, A. P. Pogromov, and M. G. Mnatsakanyan, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*, **116** (12), 137 (2016).
90. M. G. Mnatsakanyan, G. M. Dyukova, A. P. Pogromov, and O. V. Tashchyan, *Klin. Med. (Mosk.)*, **94** (10), 764 (2016).
91. V. I. Chernyak, A. I. Savel'ev, I. V. Men'shikova, and A. P. Pogromov, *Klin. Med. (Mosk.)*, **94** (2), 108 (2016).
92. A. P. Pogromov, M. G. Mnatsakanyan, and K. Y. Kolosova, *Klin. Med. (Mosk.)*, **94** (6), 470 (2016).
93. G. M. Diukova, V. L. Golubev, A. P. Pogromov, and M. G. Mnatsakanyan, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*, **116** (12) 137 (2016).
94. M. G. Mnatsakanyan, G. M. Dyukova, A. P. Pogromov, O. V. Tashchyan, *Klin. Med. (Mosk.)*, **94** (10), 764 (2016).
95. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, **9** (31), 34 (2017).
96. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, **10** (68), 183 (2020).
97. Я. И. Ажипа, В. П. Реутов и Л. П. Каюшин, *Физиология человека*, **20** (3), 165 (1990).
98. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, **10-2** (80), 117 (2021).
99. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, *Евразийское научное объединение*, **12-2** (82), 117 (2021).
100. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, **5-2** (75), 130 (2021).
101. В. П. Реутов, Л. А. Давыдова и Е. Г. Сорокина, *Биофизика*, **67** (5), 1021 (2022).
102. В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Е. Г. Сорокина, *Биофизика*, **64** (2), 316 (2019).

103. В. П. Реутов, Успехи биол. химии, **35**, 189 (1995)
104. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, Цитология **42** (1), 72 (2000).
105. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН, **378** (3), 417 (2001).
106. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, Цитология, **47** (3), 214 (2005).
107. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, Морфология, **129** (2), 84 (2006)
108. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, Морфология, **131** (2), 53 (2007).
109. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, Бюл. эксперим. биологии и медицины **146** (7), 13 (2008).
110. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, Бюл. эксперим. биологии и медицины **150** (8), 212 (2010).
111. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, Морфология, **140** (4), 13 (2011).
112. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН, **393** (5), 698 (2003).
113. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН, **401** (3), 419 (2005).
114. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, Морфология, **129** (2), 53 (2006).
115. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. П. Самосудова и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН, **432** (2), 276 (2010).
116. Н. П. Ларионова, Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН, **369** (6), 836 (1999).
117. Н. П. Ларионова, Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН, **376** (5), 701 (2001).
118. Н. С. Косицын, В. П. Реутов и М. М. Свинов, Молекуляр. биология, **32** (2), 369 (1998)
119. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, Молекуляр. биология, **32** (2), 377 (1998).
120. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин и Н. С. Косицын, *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих* (М., 1997).
121. Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков и В. П. Реутов, Биохимия, **65** (4), 485 (2000).
122. Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова и В. П. Реутов, Вестн. РАМН, № 4, 30 (2000).
123. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, Биохимия, **63** (7), 1029 (1998).
124. В. П. Реутов, Биохимия, **64** (5), 634 (1999).
125. В. П. Реутов, Вестн. РАМН, **4**, 35 (2000).
126. В. П. Реутов, Биохимия, **67** (3), 353 (2002).
127. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и В. Н. Швалев, Успехи физиол. наук, **43** (4), 73 (2012).
128. V. P. Reutov, E. G. Sorokina and O. I. Sukmanský. Curr. Res. Biopolymers, **2**, 112 (2020). DOI: 10.29011/CRBP-112.000012
129. Н. В. Самосудова и В. П. Реутов, Биофизика, **63** (3), 528 (2018).
130. V. P. Reutov, N. V. Samosudova, and E. G. Sorokina, Biophysics, **64** (2), 233 (2019).
131. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Н. В. Самосудова и Н. В. Захарчук, Тихоокеанский мед. журн. **3** (69), 37 (2017).
132. V. P. Reutov, Ia. I. Azhipa, and L. P. Kayushin, Izv. AN SSSR, Ser. Biol., **3**, 408 (1983).
133. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, Молекуляр. биология, **32** (2), 377 (1998).
134. J. O. Lundberg, M. T. Gladwin, A. Ahluwalia, et al., Nat. Chem. Biol., **5** (12), 865 (2009).
135. В. П. Реутов, В. Е. Охотин, А. В. Шуклин и др., Успехи физиол. наук, **38** (4), 39 (2007).
136. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза и др., Тихоокеанский мед. журн., **1** (55), 10 (2014).
137. В. Н. Швалёв, А. Н. Рогоза, В. П. Реутов и др., Казанский мед. журн., **95** (2), 175 (2014).
138. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза и др., Морфологич. ведомости, № 3, 6 (2012).
139. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза и др., Морфологич. ведомости, № 1, 6 (2014).
140. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, В. Б. Сергиенко и др., Казанский мед. журн., **97** (4), 598 (2016).
141. В. Н. Швалев, А. Н. Рогоза, Н. А. Тарский и др., Тихоокеанский мед. журн., **1** (67), 42 (2017).
142. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и В. Н. Швалев, Успехи физиол. наук, **43** (4), 73 (2012).
143. V. P. Reutov, E. G. Sorokina, and O. I. Sukmanský, Curr. Res. Biopolymers, **2**, 112 (2020). DOI: 10.29011/CRBP-112.000012
144. В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и Е. А. Степовая, *Физиология и патофизиология эритроцита* (Томск, 2004).
145. В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и Е. А. Степовая, *Клинический патоморфоз эритроцита. Атлас* (Томск, 2003).
146. В. В. Новицкий, Е. А. Степовая и И. Г. Баженова, Бюл. эксперим. биологии и медицины, **126** (8), 204 (1998).
147. В. В. Новицкий, Е. А. Степовая и В. Е. Гольдберг, Бюл. эксперим. биологии и медицины, **127** (6), 680 (1999).
148. Н. В. Рязанцева и В. В. Новицкий, Успехи физиол. наук, **35** (1), 53 (2004).
149. *Типовые патологические процессы*, под ред. Ф. И. Висмонта и др. (Минск, 2013).
150. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Н. В. Самосудова и др., Евразийское научное объединение, **7** (29), 41 (2017).
151. В. П. Реутов, Евразийское научное объединение, **9** (31), 34 (2017).
152. В. П. Реутов, Вестн. РАМН, **4**, 35 (2000).
153. В. П. Реутов, В. Е. Охотин, А. В. Шуклин и др., Успехи физиол. наук, **38** (4), 39 (2007).
154. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и Н. С. Косицын, Успехи соврем. биологии, **125** (1), 41 (2005).
155. С. В. Гусакова, И. В. Ковалев, Л. В. Смаглий и Ю. Г. Бирулина, Успехи физиол. наук, **46** (4), 53 (2015).
156. С. В. Гусакова, Л. В. Смаглий, Ю. Г. Бирулина и И. В. Ковалев, Успехи физиол. наук, **48** (1), 24 (2017).

Causal Relationship between Physiological and Pathological Processes in the Brain and in the Gastrointestinal Tract: the Brain–Gut Axis

V.P. Reutov* and E.G. Sorokin**

**Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia*

***National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Lomonosovsky prosp. 2, Moscow, 119991 Russia*

The brain and gastrointestinal tract are critical organs responsible for detecting, transmitting, integrating and responding to signals from the internal and external environment. A bidirectional system of neurohumoral communication (the “gut-brain” axis) combines the activity of the intestines and the brain (or the brain and the intestines) of a person. It affects the development and behavior of a person. The paper aims to analyze the literature on the existence of a relationship between the central nervous system and the enteric nervous system. Based on the data about the number of neurons in the enteric nervous system (approximately 250 million nerve cells), in foreign research published, researchers proposed a concept of the “second brain” in the intestine, that can exert greater powerful influence on the brain than the spinal cord (about 10 million neurons) with its autonomic nervous system. However, it turned out that as long ago as in the XX century, the Russian scientists I.P. Pavlov, K.M. Bykov and A.M. Ugolev, who are academicians of the USSR Academy of Sciences, analyzed the cortico-visceral relationships and wrote about the existence of a connection between the central nervous system and the enteric nervous system. One of the urgent problems of modern physiology, pathophysiology, biophysics, biochemistry and medicine is the elucidation of the causal relationship between the central nervous system and the enteric nervous system, as well as between neurological, mental and gastrointestinal diseases in order to combine the efforts of specialists of various medical and biological profiles to solve urgent problems of medicine.

Keywords: brain, central and enteral nervous systems, inflammatory bowel disease, oxidative and nitrosative stress in inflammatory bowel disease