

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ХОЧАНСКИЙ Д.Н., МАКАРОВА О.В.

CURRENT VIEWS ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF ENTERIC NERVOUS SYSTEM

KHOCHANSKIY D.N., MAKAROVA O.V.

Лаборатория иммуноморфологии воспаления (руководитель - профессор О.В. Макарова) ФГНБУ «НИИ морфологии человека» РАН, г. Москва.

В обзоре обобщены современные литературные данные о развитии энтеральной нервной системы, строении энтеральных ганглиев и классификации энтеральных нейронов. Охарактеризованы морфологические изменения энтеральной нервной системы при различных заболеваниях.

Ключевые слова: *энтеральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, нейробиология, морфология.*

This overview summarizes the current published data on the development of enteric nervous system, the structure of enteric ganglia and the classification of enteric neurons. The morphological changes of enteric nervous system in various diseases are characterized.

Key words: *enteric nervous system, gastrointestinal tract, neurobiology, morphology.*

Введение. Энтеральная нервная система (ЭНС) – собственная нервная система желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являющаяся одним из отделов вегетативной нервной системы. По отечественной классификации она входит в состав метасимпатической нервной системы, включающей также собственные интрамуральные ганглии мочевого пузыря и половой системы, сердца и ряда других органов, наделенных автономной сократительной активностью [1]. ЭНС играет важную роль в физиологических процессах, протекающих в ЖКТ и при их нарушениях. Несмотря на более 150-ти летнюю историю изучения ЭНС, она остается одной из наименее изученных областей нейробиологии и нейрогастроэнтерологии.

Подобно другим отделам автономной нервной системы ЭНС развивается из клеток вагального и сакрального участков нервного гребня [2]. Недифференцированные предшественники большинства энтеральных нейронов и глиоцитов мигрируют вдоль блуждающего нерва. Они постепенно колонизируют кишечную стенку в анальном

направлении, при этом дифференцирующиеся нейробласты формируют ганглии миентерального сплетения, а недифференцированные нейробласты продолжают миграцию [3] (рис. 1). Одновременно с вагальными нейробластами нейробласты из сакрального участка нервного гребня колонизируют терминальный отдел толстой и прямой кишки [4]. У мышей колонизация нейробластами ЖКТ происходит между 9,5 и 14,5 сутками внутриутробного развития, а синапсы появляются на 18 сутки [3]. У человека нейробласты начинают мигрировать в ЖКТ на 4 неделе внутриутробного развития, миентеральное сплетение тонкой кишки выявляется на 8-9 неделе, а на 12-14 неделе общий план строения ЭНС соответствует таковому у взрослых [5].

Субмукозное сплетение образуется путем миграции нейробластов из миентерального сплетения в подслизистый слой. У эмбрионов мыши через 2-3 дня после образования миентерального сплетения на соответствующем уровне кишечной трубки происходит формирование субмукозного сплетения [5]. Нервное сплетение поджелудочной железы, желчевыводящих протоков, желчного пузыря формируется аналогично путем миграции нейробластов из миентерального сплетения тонкого кишечника [6].

Миграция и дифференцировка клеток ЭНС регулируется разнообразными веществами, таким как связанная с мембранной тирозинкиназой (membrane inserted tyrosine kinase), Ret протеин из семейства кадхеринов, глиальный нейротрофический фактор (glial-derived neurotrophic factor), рецептор глиального нейротрофического фактора альфа 1 (Glial cell-derived neurotrophic factor GDNF alpha 1), транскрипционный фактор Mash-1, эндотелины и другими [7, 2]. Большинство этих молекул связаны с миграцией нейробластов. Остаются мало изученными факторы, ответственные за конечную дифференцировку нейронов и нейроглии, их расположение в ганглиях и образование связей друг с другом [2].

ЭНС состоит из ганглиев, содержащих нервные и глиальные клетки, нервных отростков, связывающих ганглии между собой и с другими струк-

турами полых органов ЖКТ. ЭНС представлена двумя крупными сплетениями — миентеральным (ауэрбаховское) и субмукозным (мейснеровское) (рис. 2).

Миентеральное сплетение располагается между продольным и циркулярным слоями мышечной оболочки на протяжении всей длины ЖКТ. Оно представлено ганглиями и соединяющими их нервными трактами, имеет плоскостное строение, т. е. все нейроны в его составе располагаются в одной плоскости [9]. Миентеральное сплетение состоит из трех более мелких сплетений: первичного, образованного ганглиями и соединяющими их нервными путями; вторичного, состоящего из более тонких нервных волокон, идущих параллельно волокнам циркулярного мышечного слоя; третичного, образованного наиболее тонкими нервными волокнами [10].

Субмукозное сплетение расположено преимущественно в подслизистом слое. Отдельные ганглии субмукозного сплетения локализованы в собственной пластинке слизистой оболочки. Размеры субмукозных ганглиев и их отростков меньше, чем миентеральных [11, 9]. У мелких животных, включая лабораторных мышей, крыс, морских свинок, подслизистое сплетение образовано одним слоем ганглиев. У более крупных животных, таких как собаки, субмукозное сплетение разделяется на два — внешнее и внутреннее. У человека между этими двумя сплетениями выявляется промежуточное субмукозное сплетение [12, 11].

ЭНС имеет региональные отличия, касающиеся в основном соотношения количества ганглиев миентерального и субмукозного сплетений. Миентеральное сплетение представлено по всей длине пищеварительной трубки [13]. Субмукозное сплетение хорошо развито в тонкой и толстой кишке. Оно отсутствует в пищеводе и желудке у мелких животных, а в желудке у крупных представлено отдельными ганглиями [14, 9]. Отдельные нейроны ЭНС находятся в собственной пластинке слизистой оболочки ЖКТ и являются вероятно эктопированными нейронами субмукозного сплетения [15]. В стенках желчевыводящих протоков и желчного пузыря ЭНС представлена хорошо выраженным миентеральным сплетением [16]. В поджелудочной железе ЭНС образована ганглиями, локализованными в междольковой соединительной ткани и между ацинусами [17].

Количество нейронов в ЭНС коррелирует с размерами животного и в зависимости от вида насчитывает от 2 до 1000 миллионов. По косвенным расчетам у человека оно составляет 200-600 миллионов [9]. Количество нейронов в ЭНС сопоставимо с количеством нейронов в спинном мозге [18].

На уровне световой микроскопии энтераль-

ные ганглии представляют собой компактные структуры, четко отграниченные от окружающих тканей и состоящие из тел нейронов, ядер глиальных клеток и плотного нейропиля [19]. На ультраструктурном уровне энтеральные ганглии образованы телами нейронов, окруженными плотно упакованными аксонами, дендритами и глиальными клетками с небольшим количеством межклеточного вещества. Соединительная ткань и капилляры лежат вне ганглиев. Границы ганглия образованы многочисленными клеточными отростками глиоцитов и базальной пластинкой [20].

Энтеральные ганглии имеют ряд морфологических и функциональных отличий от симпатических и парасимпатических ганглиев [21]:

1. ЭНС выполняет комплексные интегративные функции, она может получать сенсорную информацию, обрабатывать ее и осуществлять эффекторную реакцию без участия вышестоящих нервных центров;

2. В ЭНС образуется большое количество различных нейромедиаторов, многие из которых характерны для ЦНС;

3. В отличие от других автономных ганглиев энтеральные ганглии не содержат соединительной ткани и кровеносных сосудов [20]. Подобно гематоэнцефалическому барьеру энтеральные ганглии отграничены от окружающих тканей гемато-ганглионарным барьером [21]. Он недостаточно изучен, и с его существованием согласны не все исследователи [9]

4. Глиальные клетки энтеральных ганглиев сходны по морфологии, клеточным маркерам и функции с астроцитами ЦНС [9].

Большинство нейронов ЭНС относится к двум морфологическим типам: Догель-1 и Догель-2 [21, 9] (рис. 3). Русским морфологом А. С. Догелем были описаны три типа нейронов в ЭНС различных животных и человека [9]. Догель-1 нейроны имеют множество отходящих от тела нейрона коротких отростков, являющихся дендритами, и один длинный отросток — аксон, разветвляющийся в гладкой мускулатуре, что придает Догель-1 нейронам вытянутые, звездчатые очертания. Догель-1 нейроны отличаются сравнительно длинной проекцией аксона и функционируют как эфферентные или интернейроны (вставочные нейроны). Большинство моторных и секреторно-моторных нейронов относится к этому типу [22, 21, 9].

Догель-2 нейроны имеют округлую или овальную форму, более гладкие очертания чем Догель-1 нейроны. Они имеют 3-10 длинных и коротких отростков, разветвляющихся на расстоянии от тела нейрона. Догель-2 нейроны чаще являются афферентными, но могут быть и интернейронами [22, 21, 9].

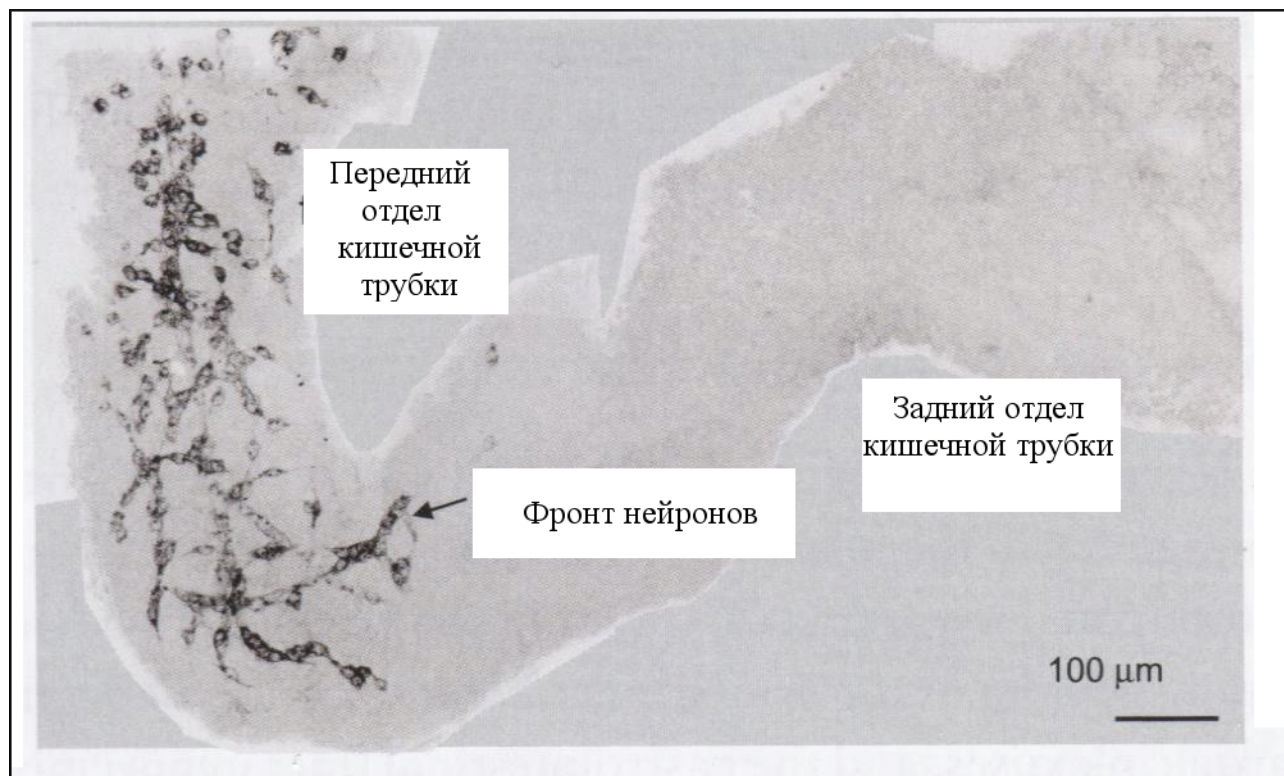


Рис. 1. Энтеральная нервная система кишечной трубки эмбриона мыши на 10-ые сутки развития. Phox2b положительные нейроны [9].

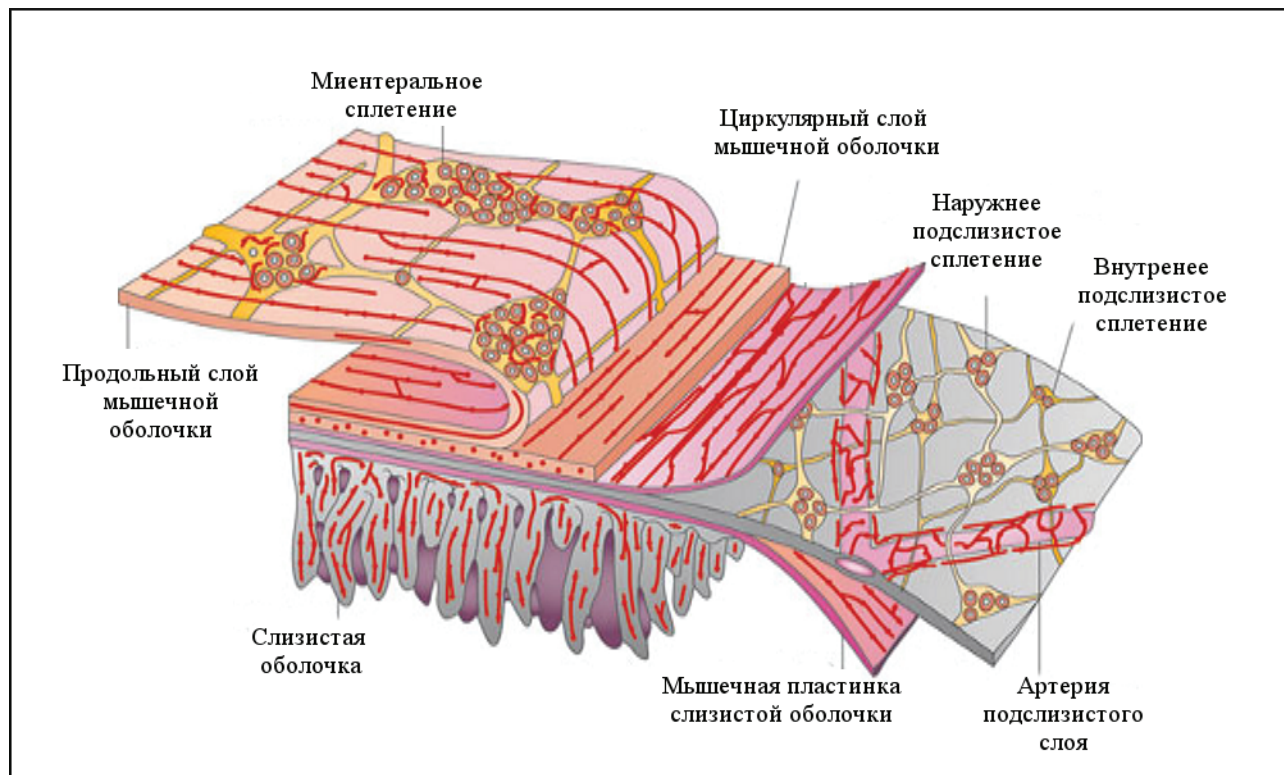


Рис. 2. Общий план строения энтеральной нервной системы [8].

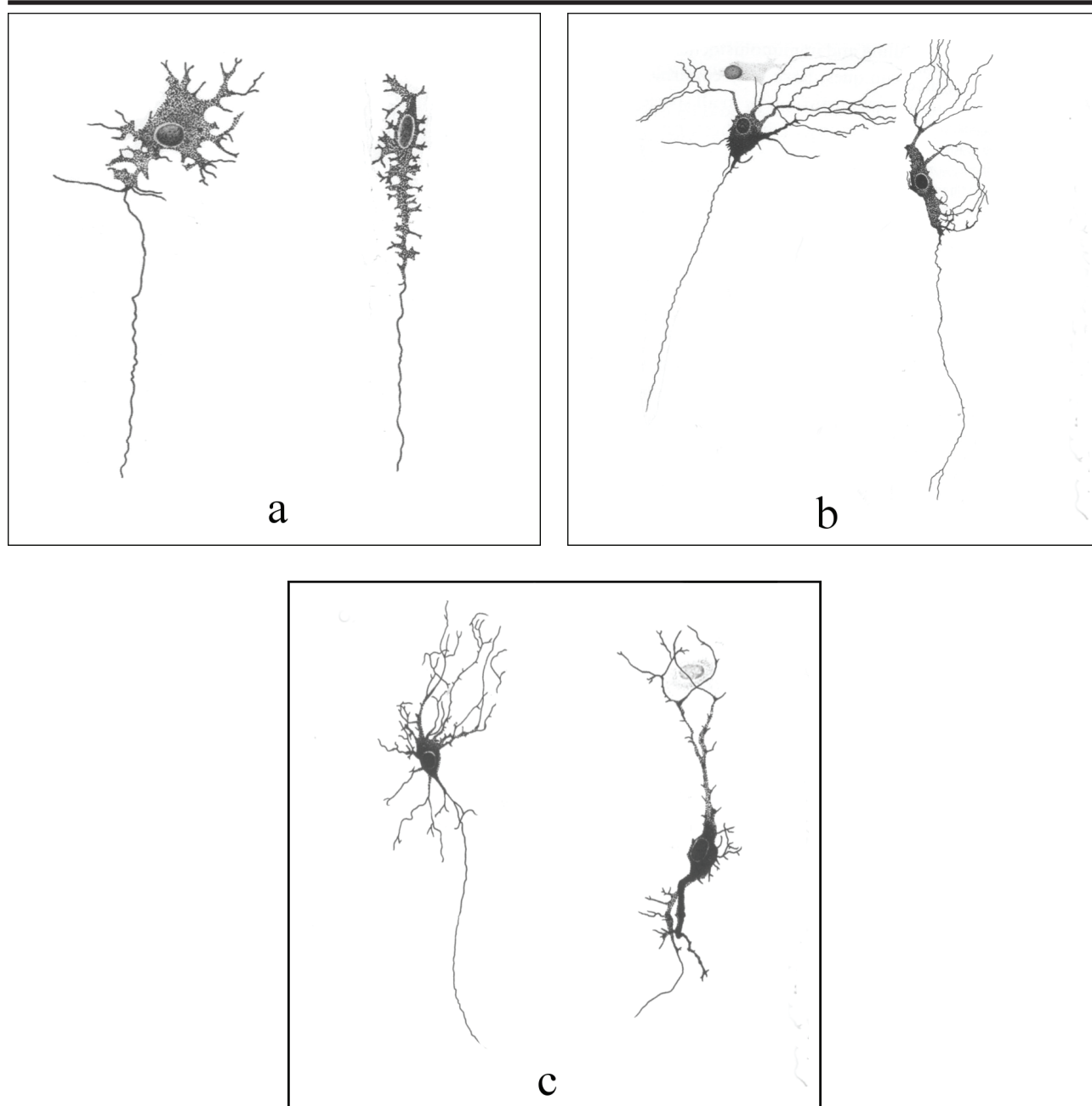


Рис. 3. Морфологические типы нейронов. Рисунки А.С. Догеля [9]. а – Догель 1 ; в – Догель 2; с – Догель 3.

Догель-3 нейроны отличаются наличием 2 - 10 коротких дендритов с многочисленными разветвлениями на концах. Догель-3 нейроны обнаружены у морских свинок и свиней [9]. Догель-4, Догель-5, Догель-6, Догель -7 были описаны другими авторами и названы по аналогии с первыми тремя типами. Так же были описаны мини-нейроны и гигантские нейроны. Данные морфологические типы нейронов обнаруживаются в кишечнике у крупных животных - свиньи, собаки, а также у человека [23, 24]. При ультраструктурном исследовании энтеральных ганглиев

характерные особенности выявляются только у Догель-2 нейронов, в них обнаруживается большое количество митохондрий [25].

Помимо энтеральных ганглиев и их отростков ЖКТ имеет богатую внешнюю иннервацию. Она представлена афферентными и эфферентными волокнами симпатической и парасимпатической нервной системы. Симпатическая нервная система иннервирует кишечник через систему чревных нервов. Парасимпатическая нервная система иннервирует кишечник через блуждающий и тазовые нервы. Волокна тазовых и блуждающего нервов

выявляются на уровне миентерального сплетения [26, 9]. Брыжеечные волокна, содержащие симпатические эффекторные аксоны, сопровождают небольшие артерии и ветвятся по их ходу [9]. Симпатическая и парасимпатическая нервная система образуют терминалы на нейронах ЭНС [8, 9].

С ЭНС тесно ассоциированы пейсмейкерные клетки Кахаля, тучные клетки, энтероэндокринные клетки и иммунокомпетентные клетки, такие как макрофаги [27, 28, 29].

Общий план строения ЭНС млекопитающих одинаков. В зависимости от вида животного отмечаются особенности регионального распределения ганглиев, нейронов в них, а так же нейрохимических свойств нейронов. Так у крупных животных больше число слоев нервных сплетений, размеры ганглиев и нейронов и количество их отростков [9].

Иннервация органов ЖКТ может быть разделена на собственную и внешнюю. Нейроны, обеспечивающие внешнюю иннервацию располагаются вне ЖКТ, в составе периферических вегетативных ганглиев или ЦНС. Собственная иннервация ЖКТ обеспечивается энтеральными нейронами, локализованными в стенках органов ЖКТ. Подобно нейронам ЦНС среди энтеральных нейронов выявляется три основных типа: афферентные, эфферентные и интернейроны (ассоциативные, вставочные нейроны), которые необходимы для автономного функционирования ЭНС [21]. Афферентные нейроны выполняют сенсорную функцию. К ним относятся собственные первичные афферентные нейроны. Собственные первичные афферентные нейроны в отличие от внешних афферентных нейронов находятся в составе ЭНС и имеют преимущественно Догель-2 морфологический тип [30]. Интернейроны выполняют интегративные функции, получая сенсорную информацию от афферентных нейронов и регулируя активность эфферентных нейронов. Эфферентные нейроны являются моторными или секрето-моторными нейронами и могут быть возбуждающими или тормозными. Они относятся преимущественно к Догель-1 морфологическому типу.

По электрофизиологической характеристике энтеральные нейроны разделяются на два типа — АН-тип (after hyperpolarisation — следовая гиперполяризация) и S-тип (synaptic — синаптический) (рис. 4). Для АН-типа нейронов отличительными чертами являются более высокий чем у S-типа потенциал покоя, низкая возбудимость, продолжительная следовая гиперполяризация после потенциала действия [9, 21]. АН-тип нейронов наиболее часто имеет Догель-2 морфологический тип. Большинство этих нейронов кальбиндин-позитивные [21]. Для S -типа нейронов характерен

более низкий потенциал покоя, быстрый потенциал действия с последующей короткой гиперполяризацией. S-тип нейронов чаще имеет Догель-1 морфологический тип [21]. Энтеральные нейроны имеют тонкие, немиелинизированные аксоны, что указывает на небольшую скорость проведения нервного импульса [9].

Собственные первичные афферентные нейроны получают и передают информацию о состоянии тканей, от которых получают иннервацию, и о содержимом просвета кишечной трубки, являясь полимодальными рецепторными нейронами, способными к механо-, хемо- и ноцицепции [31, 9]. Собственные первичные афферентные нейроны тесно взаимодействуют с энтеро-эндокринными клетками, клетками иммунной системы и друг с другом [32, 33]. Они связаны друг с другом синапсами, благодаря чему образуют функциональную сеть [30]. Собственные первичные афферентные нейроны составляют около 20% всех нейронов ЭНС у человека и для них характерен Догель-2 морфологический и АН-нейрофизиологический тип [9].

Помимо собственных афферентных нейронов органы ЖКТ иннервируются внешними афферентными нейронами, тела которых располагаются в ЦНС. В отдельную группу входят интестино-фугальные нейроны, расположенные в миентеральном сплетении. Их аксоны проецируются не на структуры ЖКТ, а на превертебральные симпатические ганглии, что обеспечивает двусторонние связи между ЭНС и симпатической и парасимпатической нервной системой [34, 9, 8].

Интернейроны отличаются большой региональной изменчивостью [9]. Выделяют несколько классов восходящих, нисходящих и связывающих миентеральное и субмукозное сплетение интернейронов. У них имеются многочисленные синаптические соединения между аксонами, синапсами и телами нейронов [9, 21]. Вероятно подобно первичным афферентным нейронам они имеют механорецепторные свойства [35].

Эффекторные мотонейроны включают возбуждающие и тормозные мотонейроны, иннервирующие продольный, циркулярный мышечные слои и мышечную пластинку слизистой оболочки. Это нейроны с S-нейрофизиологическим типом, они располагаются преимущественно в миентеральном сплетении [9]. К эфферентным нейронам так же относятся секретомоторные, секретомоторные-вазодилаторные нейроны и нейроны, взаимодействующие с энтеро-эндокринными клетками. Эти нейроны контролируют процессы всасывания и секреции в слизистой оболочке и локальный гомеостаз. Они располагаются преимущественно в подслизистом сплетении кишечника и миентеральном сплетении желудка [9]. Клетки

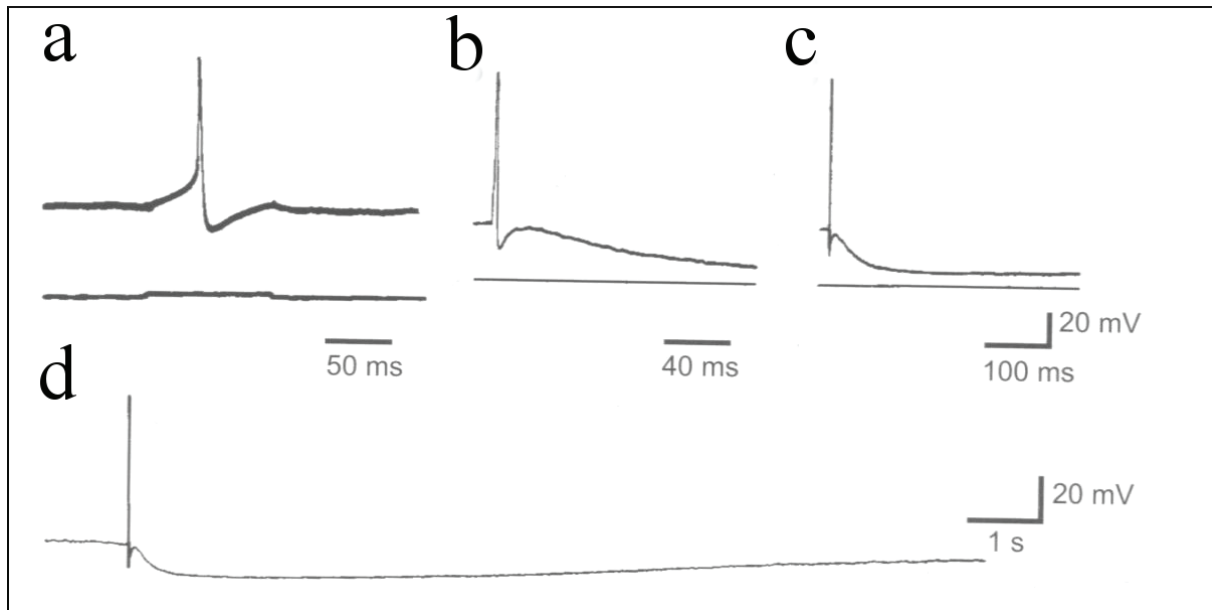


Рис. 4. Потенциал действия, генерируемый S-типом нейронов (а) и АН-типом нейронов (в,с,д). Следовая гиперполяризация после потенциала действия в нейронах S-типа, следовая гиперполяризация и медленный следовой гиперполяризационный потенциал после потенциала действия в нейронах.

местной иммунной системы несут на своей поверхности рецепторы к нейромедиаторам [36], а тучные клетки слизистой оболочки располагаются вблизи аксонов [37], что косвенно указывает на их взаимодействие с эффекторным звеном ЭНС.

Передача нервного импульса в синапсах ЭНС осуществляется нейромедиаторами, число которых свыше 20 [38]. По современным представлениям каждый функционально-обособленный тип нейронов имеет свое уникальное сочетание нейромедиаторов и комедиаторов. Для каждого нейрона характерен основной нейромедиатор, комедиатор и модулирующий трансмиссер (нейромодулятор), действующий на пресинаптическом уровне [9]. Эффект основного медиатора одинаков на всем протяжении ЖКТ и консервативен у различных видов млекопитающих. С другой стороны наличие или эффект комедиаторов и нейромодуляторов может различаться в разных отделах ЖКТ и между разными видами животных [38].

Собственные первичные афферентные нейроны являются холинергическими, в качестве комедиаторов в них обнаруживаются тахикинины, такие как субстанция Р, и у многих видов животных пептид, связанный с геном кальцитонина (calcitonin gene related peptide, CGRP) [9]. Они функционально тесно связаны с энтеро-эндокринными клетками [ЕС-клетки], самой многочисленной клеточной популяцией диффузной эндокринной системы. Основным медиатором взаимодействия ЕС-клеток и собственных первич-

ных афферентных нейронов является серотонин [39;40].

Возбуждающими нейромедиаторами для интернейронов ЭНС являются ацетилхолин, АТФ, серотонин, тахикинины, CGRP и другие нейромедиаторы, тормозящими - норадреналин, соматостатин и, возможно, серотонин [9].

Основным возбуждающим медиатором мотонейронов является ацетилхолин, комедиаторами – тахикинины, такие как субстанция Р, нейрокинин А [9] и АТФ [41]. Возбуждающие мотонейроны также выделяют трансмиссеры, оказывающие модулирующий эффект на выброс возбуждающих нейромедиаторов. Это ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), эндогенные опиоиды, ацетилхолин [8].

Тормозные мотонейроны характеризуются такими нейромедиаторами как монооксид азота [NO], АТФ, вазоактивный интестинальный пептид (Vasoactive intestinal polypeptide, VIP), гипофизарный пептид-активатор аденилатциклазы (Pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP) [42; 43; 9]. Монооксид углерода рассматривается как возможный тормозной нейромедиатор [44].

Секретомоторные и вазодилаторные нейроны в качестве нейромедиаторов используют ацетилхолин и VIP, что позволяет различить холинергические и нехолинергические секретомоторные нейроны [9].

Характерным только для нервной системы желудка является пептид, высвобождающий гастрин (gastrin-releasing peptide, GRP), действу-

ющий на гастрин-продуцирующие клетки [45].

Гистамин, интерлейкин-1-бета и фактор активации тромбоцитов рассматриваются как возможные медиаторы взаимодействия ЭНС и иммунной системы ЖКТ [21].

Основные нейромедиаторы и нейромодуляторы энтеральной нервной системы представлены в таблице

Многообразие типов нейронов и их связей позволяет энтеральной нервной системе реализовывать сложные рефлекторные акты. ЭНС содержит “библиотеку программ” для множества физиологических реакций тонкой и толстой кишки. Многие из них не требуют афферентного стимула, что позволяет отнести их к центральным генераторам упорядоченной активности (central pattern generator) [21]. Выделяют рефлексы, которые могут реализовываться самой энтеральной нервной системой, что отражает ее автономность, и рефлексы, в реализации которых участвует симпатическая и парасимпатическая нервная система. Уровень автономности функционирования различных отделов ЖКТ варьирует, наибольшая автономность наблюдается на уровне тонкой и толстой кишки, наименьшая на уровне пищевода [9].

В рефлекторной деятельности ЖКТ можно выделить миогенный и нейрогенный компонент. Миогенный компонент не требует функционирования ЭНС, так как гладкие миоциты ЖКТ совершают спонтанные ритмические сокращения. При этом регистрируется электрическая активность (медленные волны), проходящая по гладким миоцитам в анальном направлении с уменьшением их частоты. Благодаря наличию между гладкими миоцитами, как и в кардиомиоцитах, щелевых контактов медленные волны распространяются по мышечной оболочке [21]. Источником и координатором медленных волн являются интерстициальные клетки Кахаля [47, 9]. Медленные волны постоянно генерируются клетками Кахаля, но в тонком и толстом кишечнике они не достигают порогового уровня инициации потенциала действия для значимого моторного ответа мускулатуры и требуют функционирования возбуждающего компонента энтеральной нервной системы. Возбуждающие мотонейроны снижают поляризацию клеток Кахаля и миоцитов, облегчая тем самым возникновение потенциала действия и сокращения миоцитов при прохождении медленных волн. Тормозные мотонейроны повышают поляризацию с обратным эффектом.

По тому же механизму возникает спонтанная двигательная активность мышечной пластинки слизистой оболочки, которая получает возбуждающую и тормозящую иннервацию от ЭНС [48]. В желудке медленные волны достигают порогового

уровня потенциала действия без участия ЭНС, но активность энтеральной нервной системы и блуждающего нерва влияет на их амплитуду [9]. Скоординированная активность ЭНС и мышечной оболочки ЖКТ достигается сбалансированным соотношением интенсивности и времени работы возбуждающих и тормозящих компонентов ЭНС [21].

Для тонкой кишки характерны следующие виды рефлекторной двигательной деятельности: перемешивание, пропульсивный или перистальтический рефлекс, распространяющиеся на небольшое расстояние, мигрирующий миоэлектрический комплекс, ретропульсия, так называемый физиологический илеус и другие [9, 21].

Перистальтический рефлекс является базовым полисинаптическим рефлексом кишечной трубки. Он возникает при наличии болюса (пищевого комка) в просвете кишечника. При этом проксимальнее болюса инициируется восходящий возбуждающий рефлекс, приводящий к сокращению циркулярного слоя мышечной оболочки, а дистальнее болюса нисходящий тормозной рефлекс, приводящий к расслаблению циркулярного и сокращению продольного мышечного слоя мышечной оболочки, за счет чего болюс проталкивается в анальном направлении. При необходимости направление движения болюса может меняться на противоположное, как например при рвотном рефлексе или при обструкции кишечной трубки [21].

Другим базовым рефлексом является секретомоторный рефлекс. Для толстого и тонкого кишечника это собственный рефлекс ЭНС. Секреторные рефлексы желудка регулируются преимущественно блуждающим нервом, а секреция поджелудочной железы - гормонами и блуждающим нервом. Этот рефлекс регулирует соотношение всасывания и секреции на уровне слизистой оболочки в зависимости от содержимого кишечной трубки, при этом питательные вещества усиливают всасывание, а токсины — выделение [9].

Физиологический илеус — состояние физиологического отсутствия моторной деятельности в тонком и толстом кишечнике. Вариантом динамического илеуса является атония мускулатуры кишечника вне зоны перистальтики. Для возникновения этого рефлекса требуется функционирование ЭНС [21].

Для тонкого кишечника человека и хищных животных характерно два паттерна двигательной активности тонкого кишечника — при приеме пищи и в промежутке между приемами пищи. Для периода между приемами пищи характерно чередование 4-х фаз: покоя или физиологического илеуса, нерегулярной активности, мигрирующего миоэлектрического комплекса, короткой нерегу-

лярной активности [49, 50, 51, 9]. Мигрирующий миоэлектрический комплекс представляет собой цепь последовательно возникающих и затухающих перистальтических сокращений, распространяющихся на небольшое расстояние. Область возникновения очередного перистальтического сокращения каждый раз возникает чуть дистальнее предыдущего. Таким образом формируется фронт сокращений, который проходит через весь тонкий кишечник [52]. Мигрирующий миоэлектрический комплекс зависит от функционирования энтеральных мото- и интернейронов [53]. Механизмы инициации мигрирующего миоэлектрического комплекса не ясны [9]. Вторая фаза и состояние при приеме пищи идентичны и заключаются в нерегулярной активности перистальтики. При этом наблюдаются стационарные сокращения, при которых кишечное содержимое перемешивается, и нестационарные, при которых оно перемещается на различное расстояние в анальном направлении [52].

Кроме вышеуказанных рефлексов существуют чрезвычайно быстрое гигантское мигрирующее сокращение, напоминающее мигрирующий миоэлектрический комплекс [55] и ретропульсии. Эти реакции возникают в ответ на патологическое раздражение, такие как химическое раздражение слизистой оболочки, наличие энтеропаразитов и гельминтов, аллергическая реакция, ионизирующее излучение и др. [9, 20].

Толстый кишечник имеет сходную с тонким моторную активность. Большую часть времени толстый кишечник совершает перемешивающие и пропульсивные движения, что обеспечивает абсорбцию жидкости и формированию твердых каловых масс. Периодически совершаются направленные перистальтические движения, которые продвигают каловые массы в дистальном направлении [52, 9]. Пропульсивные движения толстого кишечника могут быть разделены на два типа: так называемые высоко амплитудные передающиеся сокращения (*high-amplitude propagated contractions*, HAPC), которые преимущественно перемещают твердое содержимое толстого кишечника в анальном направлении и инициируют акт дефекации, и мало-амплитудные передающиеся сокращения (*low-amplitude propagated contractions*, LAPC), продвигающие газообразное и жидкое содержимое толстого кишечника. При растяжении ампулы прямой кишки инициируется рефлекс дефекации [57]. Рефлекторная деятельность толстого кишечника имеет выраженную циркадную активность, с пиками активности в дневные часы, после пробуждения и после употребления пищи и зависит от ЭНС [56, 57]. Для толстого кишечника не характерен мигрирующий миоэлектрический комплекс [52].

Интегративное управление ЖКТ, например координацию работы сфинктеров, разных отделов ЖКТ и реакцию на внешние стимулы осуществляют симпатическая и парасимпатическая нервная система. Симпатическая и парасимпатическая иннервация наиболее выражена в области сфинктеров [21]. К рефлексам, связанным с симпатической нервной системой, относятся симпатический энтеро-энтеральный регуляторный, симпатический энтеро-гастральный, генерализованный симпатический тормозный рефлекс и другие [9]. Норадренергические нейроны симпатической нервной системы подавляют двигательную и секреторную активность ЖКТ опосредованно, действуя на возбуждающие холинергические нейроны ЭНС [58, 9].

Функциональные нарушения и заболевания, затрагивающие ЭНС можно условно разделить на несколько групп: нарушения развития ЭНС, острые и хронические заболевания ЖКТ; заболевания других органов и систем, затрагивающие ЖКТ, ятрогенные патологии [9]. Изменения ЭНС могут быть вторичными по отношению к заболеваниям ЖКТ и могут быть одной из причин их развития [59].

Самой распространенной патологией развития ЭНС является болезнь Гиршпрунга. Она встречается у одного новорожденного из 5000 и характеризуется наличием аганглионарных участков в стенке полых органов ЖКТ. При болезни Гиршпрунга поражаются дистальные отделы толстого кишечника, однако протяженность аганглионарных участков может варьировать. Болезнь Гиршпрунга является патологией развития нервного гребня и может сочетаться с пороками развития: тонко-кишечным аганглионозом, интестинальной нейрональной дисплазией типа В, гипертрофическим пилорическим стенозом, депигментацией кожи и волосяного покрова и др. [9].

Среди приобретенных заболеваний ЖКТ наибольшую клиническую значимость имеют воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, болезнь Крона и синдром раздраженного кишечника. При этих заболеваниях имеются отчетливые признаки функциональных изменений деятельности ЭНС, которые характеризуются нарушениями сенсомоторной и секреторной функции ЖКТ. Общие сведения о поражении ЭНС при воспалительных заболеваниях кишечника, особенно у человека, фрагментарны и часто противоречивы [59]. На структурном уровне при рутинном морфологическом исследовании у пациентов с язвенным колитом выявляется аксональное повреждение нервных волокон, гипертрофия, гиперплазия и повреждение тел нейронов; увеличение числа глиоцитов; ганглионейрит. При болезни Крона, кроме того, отмечается гипер-

трофия нервных волокон и тесная ассоциация их с клетками воспалительного инфильтрата. Для воспалительных заболеваний кишечника характерно вовлечение в патологический процесс ЭНС вне очагов поражения в виде снижения числа глиоцитов. В участках выраженного воспаления у большинства пациентов с болезнью Крона и у половины пациентов с язвенным колитом выявляется миентеральный плексит [61, 59].

Кроме морфологических изменений ЭНС у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника отмечаются функциональные изменения в виде нарушений нервного контроля эпителиальной секреции, повышения возбудимости энтеральных нейронов и изменений синаптической передачи [63]. Это может быть связано с изменениями нейротрансмиссивной передачи нервного импульса на синаптическом уровне [62]. При моделировании воспалительных заболеваний кишечника у животных отмечаются аналогичные таковым у человека изменения ЭНС, в первую очередь в виде значительного и сохраняющегося после разрешения воспалительного процесса снижения количества нейронов [64, 60, 59].

При аутоиммунных заболеваниях и сахарном диабете отмечено поражение ЭНС. При сахарном диабете изменения ЭНС характеризуются преимущественной гибелью тормозных нейронов на ранней стадии заболевания [65].

Таким образом ЭНС является частью автономной нервной системы развивается из клеток нервного гребня и представлена на всем протяжении ЖКТ. Она контролирует двигательную, секреторную и другие функции ЖКТ и тесно связана с диффузной эндокринной системой. Сложное строение энтеральной нервной системы, разнообразие морфологических и функциональных типов нейронов и синтезируемых ими нейромедиаторов позволяет ЭНС осуществлять сложные рефлекторные акты, часть из которых реализуются автономно, а часть — во взаимодействии с ЦНС и другими отделами автономной нервной системы. Дальнейшее изучение ЭНС позволит расширить существующие представления о ее структуре и функции в норме и патологии, что необходимо для понимания патогенетических механизмов заболеваний ЖКТ и их эффективного лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ноздрачев А. Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина. – 1983. – С. 6.
2. Gershon M.D. Development of the enteric nervous system / Gershon MD // Brookes SJH, Costa M (eds) *Innervation of the Gastrointestinal Tract*. Taylor & Francis, London and New York. – 2002. P. 469–525.
3. Young H.M. A single rostrocaudal colonization of the rodent intestine by enteric neuron precursors is revealed by the expression of Phox2b, Ret, and p75 and by explants grown under the kidney capsule or in organ culture / Hearn C.J., Ciampoli D., Southwell B.R., Brunet J.F., Newgreen D.F. // *Dev. Biol.* – 1998. – V. 202. – P. 67–84.
4. Kapur R.P. Colonization of the murine hindgut by sacral crest-derived neural precursors: experimental support for an evolutionarily conserved model / Kapur R.P. // *Dev. Biol.* – 2000. – V. 227. – P. 146–155.
5. Wallace A.S. Development of the enteric nervous system, smooth muscle and interstitial cells of Cajal in the human gastrointestinal tract / Wallace A.S., Burns A.J. // *Cell Tissue Res.* – 2005. – V. 319. – P. 367–382.
6. Jiang Y. Netrins and DCC in the guidance of migrating neural crest-derived cells in the developing bowel and pancreas / Jiang Y., Liu M.T., Gershon M.D. // *Dev. Biol.* – 2003. – V. 258. – P. 364–384.
7. Newgreen D. Enteric nervous system: development and developmental disturbances - Part 1 / Newgreen D., Young H.M. // *Pediatr. Develop. Pathol.* – 2002. – V. 5. – P. 224–247.
8. Furness J.B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. / Furness J.B. // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – № 9. – P. 286–294.
9. Furness, J. B. *The Enteric Nervous System*. Publisher: Blackwell, Oxford. – 2006.
10. Li P.L. The intramural nervous system of the small intestine with special reference to the innervation of the inner subdivision of its circular muscle / Li P.L. // *Anat.* – 1940. – V. 74. – P. 348–359.
11. Timmermans J.P. Outer submucous plexus: an intrinsic nerve network involved in both secretory and motility processes in the intestine of large mammals and humans. *Anat* / Timmermans J.P., Hens J., Adriaensen D. // *Rec.* – 2001. – V.262. – P. 71–78.
12. Timmermans J.P. Structural organization and neuropeptide distribution in the mammalian enteric nervous system, with special attention to those components involved in mucosal reflexes / Timmermans J.P., Adriaensen D., Cornelissen W., Scheuermann D.W. // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1997. – V. 118a. – P. 331–340.
13. Schofield G.C. // *Handbook of Physiology: Alimentary Canal*. American Physiological Society, Washington, DC. – 1968. – Vol 46. – P. 1579–1627.
14. Izumi N. Morphological and morphometrical characteristics of the esophageal intrinsic nervous system in the golden hamster / Izumi N., Matsuyama H., Yamamoto Y., Atoji Y., Suzuki Y., Unno T., Takewaki T. // *Eur. J. Morphol.* – 2002. – V.40. – P. 137–144.
15. Balemba O.B. The 19. Distribution of pacemaker function through the tunica muscularis of the canine gastric antrum organisation of the enteric nervous system in the submucous and mucous layers of the small intestine of the pig studied by VIP and neurofilament protein immunohistochemistry

- / Balemba O.B., Grondahl M.L., Mbassa G.K., Semuguruka W.D., Hay Smith A. // *J. Anat.* – 1998. – V. 192. – P. 257–267.
16. Mawe G.M., Relationship of gallbladder ganglia to the enteric nervous system: structure, putative neurotransmitters and direct neural connections / Mawe G.M., Gershon M.D. // Singer M.V., Goebell H. (eds) *Nerves and the Gastrointestinal Tract*. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands. – 1989. – P. 87–96.
17. Watari N. Fine structure of nervous elements in the pancreas of some vertebrates / Watari N. // *Z. Zellforsch.* – 1968. – V. 85. – P. 291–314.
18. Furness J.B. Types of nerves in the enteric nervous system / Furness J.B., Costa M. // *Neuroscience.* – 1980. – V. 5. – P. 1–20.
19. Komuro T. An ultrastructural study of neurons and non-neuronal cells in the myenteric plexus of the rabbit colon / Komuro T., Batuk P., Burnstock G. // *Neuroscience.* – 1982. – V. 7(7). – P. 1797–1806.
20. Gabella G. On the ultrastructure of the enteric nerve ganglia / Gabella G. // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1982. – V. 71. – P. 15–25.
21. Wood J. D. *Enteric Nervous System (The Brain-In-The-Gut)* Publisher: Morgan and Claypool Life Science. – 2011.
22. Хауликэ И. Вегетативная нервная система - Анатомия и физиология- Медицинское издательство бухарест. – 1978. – С. 54–56.
23. Stach W. Structural organization of enteric nerve cells in large mammals including man / Stach W., Krammer H.J., Brehmer A. // Krammer H.J., Singer MV (eds) *Neurogastroenterology from the Basics to the Clinics*. Publisher: Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands. – 2000. – P. 3–20.
24. Brehmer A., Immunohistochemical characterization of putative primary afferent (sensory) myenteric neurons in human small intestine / Brehmer A., Croner R., Dimmler A., Papadopoulos T., Schrod F., Neuhuber W. // *Autonom. Neurosci.* – 2004. – V. 112. – P. 49–59.
25. Pompolo S. Ultrastructure and synaptic relationships of calbindin-reactive, Dogiel type II neurons, in myenteric ganglia of guinea-pig small intestine / Pompolo S., Furness J.B. // *Neurocytol.* – 1988. – V. 17. – P. 771–782.
26. Wang F. B. Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle / Wang F.B., Powley T.L. // *Comp. Neurol.* – 2000. – V. 421. – P. 302–324.
27. Ward S.M. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons / Ward S.M., Beckett E.A.H. Wang X.Y., Baker F., Khoiyi M., Sanders K.M. // *Neurosci.* – 2000. – V. 20. – P. 1393–1403.
28. Genton L., Interactions between the enteric nervous system and the immune system: role of neuropeptides and nutrition / Genton L., Kudsk K.A. // *Am J Surg.* – 2003. – V. 186(3). – P. 253–258.
29. Muller P. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility / Muller P., Koscsó B., Rajani G., Stevanovic K., Berres M., Hashimoto D., Mortha A., Leboeuf M., Li X., Mucida D., Stanley E., Dahan S., Margolis K., Gershon M., Merad M., Bogunovic M. // *Cell.* 2014 Jul 17; 158(2):300–13
30. Furness J.B. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine / Furness J.B. Kunze W.A., Bertrand P.P., Clerc N., Bornstein J.C. // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – V. 54(1). – P. 1–18.
31. Kunze W.A.A. The soma and neurites of primary afferent neurons in the guinea-pig intestine respond differentially to deformation / Kunze W.A.A., Clerc N., Furness J.B., Gola M. // *Physiol. (Lond.)*. – 2000. – V. 526. – P. 375–385.
32. Furness J.B. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses / Furness J.B., Kunze W.A.A., Clerc N. // *Am. J. Physiol.* – 1999. – V. 277. – P. G922–G928.
33. Kunze W.A.A. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility / Kunze W.A.A., Furness J.B. // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – V. 61. – P. 117–142.
34. Szurszewski J.H. Physiology of prevertebral ganglia / Szurszewski J.H., Miller S.M. // Johnson LR (ed.) *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Publisher: Raven Press, New York. – 1994. – P. 795–877.
35. Smith T.K., Recent advances in enteric neurobiology: mechanosensitive interneurons / Spencer N.J., Hennig G.W., Dickson E.J. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2007. – V. 19(11). – P. 869–78.
36. Renzi D. Substance P (neurokinin- 1) and neurokinin A (neurokinin-2) receptor gene and protein expression in the healthy and inflamed human intestine / Renzi D., Pellegrini B., Tonelli F., Surrenti C., Calabro A. // *Am. J. Pathol.* – 2000. – V. 157 – P. 1511–1522.
37. Stead R.H. Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa / Dixon M.F. Bramwell N.H., Riddell R.H., Bienenstock J. // *Gastroenterology.* – 1989. – V. 97. – P. 575–585.
38. McConalogue K. Gastrointestinal neurotransmitters / McConalogue K., Furness J.B. // *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* – 1994. – V. 8(1). – P. 51–76.
39. Kirchgessner A.L. Identification and stimulation by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos 51. Neural control of the intestinal migrating myoelectric complex immunoreactivity / Kirchgessner A.L., Tamir

- H., Gershon M.D. // *Neurosci.* – 1992. – V. 12. – P. 235–248.
40. Pan H. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine / Pan H., Gershon M.D. // *Neurosci.* – 2000. – V. 20. – P. 3295–330
41. Zagorodnyuk V. Pharmacological evidence for the existence of multiple P2 receptors in the circular muscle system in the golden hamster cecum of guinea-pig colon. / Zagorodnyuk V., Maggi C.A. // *Br. J. Pharmacol.* – 1998. – V. 123. – P. 122–128.
42. Rand M.J. Nitroergic transmission: Nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission / Rand M.J. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1992. – V. 19. – P. 147–169.
43. Makhlouf G.M. Nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitters of the gut. / Makhlouf G.M., Grider J.R. // *News Physiol. Sci.* – 1993. – V. 8. – P. 196–199.
44. Xue L. Carbon monoxide and nitric oxide as co-neurotransmitters in the enteric nervous system: evidence from genomic deletion of biosynthetic enzymes / Farrugia G., Miller S.M., Ferris C.D., Snyder S.H., Szurszewski J.H. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2000. – V. 97. – P. 1851–1855.
45. Schubert M.L. Regulation of gastrin and somatostatin secretion by intramural neurons: effect of nicotinic receptor stimulation with dimethylphenylpiperazinium / Schubert M.L., Makhlouf G.M. // *Gastroenterology.* – 1982. – V. 83. – P. 626–632.
46. Liddle R. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. / Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. Saunders. – 2010. – P. 3–20.
47. Horiguchi K. Distribution of pacemaker function through the tunica muscularis of the canine gastric antrum. / Horiguchi K., Semple G.S.A., Sanders K.M., Ward S.M. // *Physiol. (Lond.).* – 2001. – V. 537. 1. – P. 237–250.
48. Morgan K.G. Intracellular electrical activity of muscularis mucosae of the dog stomach / Morgan K.G., Angel F., Schmalz P.F. // *Am. Physiol.* – 1985. – V. 249. – P. G256–G263.
49. Szurszewski J.H. A migrating electric complex of the canine small intestine / Szurszewski J.H. // *Am. Physiol.* – 1969. – V. 217. – P. 1757–1763.
50. Carlson G.M. Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex / Carlson G.M., Bedi B.S., Code C.F. // *Am. J. Physiol.* – 1972. – V. 222. – P. 1027–1030.
51. Traynor O.J. Canine Interdigestive and postprandial gallbladder motility and emptying / Traynor O.J., Dozois R.R., DiMaggio E.P. // *Am. J. Physiol.* – 1984. – V. 246. – P. G426–G432.
52. Hasler W.L. Motility of the small intestine and colon / In: Yamada T (ed.) *Gastroenterology*, 2003 vol. 1 p. 220–247. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
53. Sharkawy T.Y. Neural control of the intestinal migrating myoelectric complex. A pharmacological analysis / El Sharkawy T.Y., Markus H., Diamant N.E. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1982. – V. 60. – P. 794–804.
54. Douglas D.M. Longitudinal and circumferential spread of spike bursts in canine jejunum in vivo / Douglas D.M., Mann F.C., Dusdieker N.S., Summers R.W. // *Am. Physiol.* – 1980. – V. 239. – P. G311–G318.
55. Sarna S.K. Giant migrating contractions and their myoelectric correlates in the small intestine // *Am. J. Physiol.* – 1987. – V. 253. – P. 697–705.
56. Tomaru A. Colonic giant migrating contractions induced by glycerol enema in anesthetized rats / Ishii A., Kishibayashi N., Karasawa A. // *JPN. J. Pharmacol.* – 1993. – V. 63. – P. 525–528.
57. Bassotti G. Colonic motility in ulcerative colitis / Bassotti G., Antonelli E., Villanacci V., Baldoni M., Dore M.P. *United European Gastroenterol J.* Dec 2014; 2(6): 457–462.
58. Jansson G. Hypothalamic control of adrenergic outflow to the stomach in the cat / Jansson G., Lisander B., Martinson J. // *Acta Physiol. Scand.* – 1969. – V. 75. – P. 176–186.
59. Cirillo C. *Ulcerative Colitis - Epidemiology, Pathogenesis and Complications* Edited by Mortimer B. O'Connor, Publisher: InTech, Chapters published December 14, – 2011. – P. 29–50. *Enteric Nervous System Abnormalities in Ulcerative Colitis* By Carla Cirillo, Giovanni Sarnelli and Rosario Cuomo
60. Lakhan S.E. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease / Lakhan S.E., Kirchgessner A. // *J. Neuroinflammation.* – 2010. – V. 7. – P. 37.
61. Mottet N.K. Histopathologic spectrum of regional enteritis and ulcerative colitis / 7. Immunohistochemical localization of the antioxidant enzymes biliverdin reductase and heme oxygenase-2 Mottet N.K. // *Major Problems in Pathology.* – 1971. – Vol. 2. – P. 1–249.
62. Rienmann J.F. Ultrastructural changes in the gut autonomic nervous system following laxative abuse and in other conditions / Rienmann J.F., Schmidt H. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology* – 1982. – V. 71. – P. 111–124
63. Lomax A.E. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. / Lomax A.E., Fernández, E. & Sharkey, K.A. // *Neurogastroenterology and Motility*, Vol. 17, No. 1, 2005, pp. 4–15
64. Linden D.R., Indiscriminate loss of myenteric neurones in the TNBS-inflamed guinea-pig distal colon / Linden D.R., Couvrette J.M., Ciolino A., McQuoid C., Blaszyk H., Sharkey K.A., Mawe G.M. // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2005. – V. 17(5). – P. 751–760.
65. Chandrasekharan B., Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system / Srinivasan S. //

Neurogastroenterol. Motil. – 2007. – № 19(12). – P. 951–60. dimitrvs@mail.ru

Авторская справка:

Хочанский Дмитрий Николаевич – аспирант лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАН; г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3, 117418; 89165430584; e-mail:

Макарова Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клеточной биологии и гистологии МГУ им. М.В.Ломоносова, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАН; г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3, 117418; 4991208065; e-mail: morfolhum@mail.ru