

# ЕНТЕРИЧНА НЕРВНА СИСТЕМА - ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД И СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ

Павел Павлов

*Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“,  
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

## ENTERIC NERVOUS SYSTEM – A HISTORICAL REVIEW AND CONTEMPORARY ASPECTS

Pavel Pavlov

*Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology,  
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

### РЕЗЮМЕ

ЕНС е описана преди повече от век и оттогава предизвиква полемика в научните среди и периодичния печат. С течение на времето се обогатява информацията върху структурата, функциите и на ЕНС. Настоящата работа проследява в исторически план възникването на идеята за ЕНС, хронологията на откриване на отделните ѝ структурни елементи и функциите им, с акцент върху клинично ѝ значение. Без претенции за изчерпателност се разглежда концепцията за взаимодействие на многообразните структури на ЕНС, регулиране на моториката, секрецията, хемодинамиката, равновесието на течности и електролити и интегрира функционирането на гастроинтестиналния тракт. Обсъдени са и някои от болестните състояния, свързани с дисфункция на ЕНС.

**Ключови думи:** ентерична нервна система, исторически, хронология и дисфункция

### ABSTRACT

The Enteric Nervous System (ENS) was described over a century ago and has since sparked controversy in scientific circles and the periodical press. Over time, knowledge about the structure, functions, and clinical significance of the ENS has evolved. The present work traces historically the emergence of the idea of the ENS, the chronology of the discovery of its structural elements and their functions, with an emphasis on its clinical significance. While not exhaustive, the overview explores the concept of interaction among diverse ENS structures and their role in regulating motility, secretion, hemodynamics, fluid and electrolyte balance, and the integrated functioning of the gastrointestinal tract. The paper also discusses some of the diseases associated with ENS dysfunction.

**Keywords:** enteric nervous system, historical review, chronology, dysfunction

### ВЪВЕДЕНИЕ

Ентеричната нервна система (ЕНС) е отдел на вегетативната нервна система, който регулира функциите на храносмилателния тракт, отчасти под влиянието на симпатиковата и парасимпатиковата инервация, но независимо от главния и гръбначния мозък (3,26). Тя представлява сложна мрежа от неврони, нервни влакна и рефлексни дъги в стената на храносмилателния тракт и осигурява интегрирана информация за състоянието му и контролира моториката, локалния кръвоток, обмяната на течности и

електролити, синтетично-секреторната активност, т.е. функциите на всички клетки в стената на храносмилателната система.

#### **Исторически преглед**

Началото на опознаването на ЕНС се свързва с изследванията на Leopold Auerbach (Германия, XIX век), последовател на Jan Evangelista Purkyně, в които той описва ганглийни клетки между циркулярния и надлъжния слой на *tunica muscularis propria* в стената на червото, които той назовава *Plexus myentericus*, а по-късно са наречени на негово име (46).

По-късно, през 1852 г. Georg Meissner описва особени структури, които нарича „корпускули“, които функционират като чувствителни към натиск механорецептори в чревната стена. Името на Meissner се свързва и с *plexus submucosus* - нервни влакна в субмукозата, произхождащи от миентеричния плексус.

Истински скок в разбирането на ролята на ЕНС започва в началото на XX в. с изследванията на William Bayliss и Ernest Starling, които проучват експериментално как нервната система контролира храносмилането и поставят началото на неврогастроентерологията. Те дефинират така наречения закон на червото, т.е. перисталтичния рефлекс. Bayliss и Starling изолират чревна бримка на анестезирано куче и при повишаване на налягането в нея отчитат движения на гладката мускулатура, които придвижват съдържимото дистално през храносмилателния тракт (30).

В началото на XX в. Trendelenburg публикува изследвания върху черво на морско свинче, което продължава да функционира, въпреки че са прекъснати връзките му с главния и гръбначния мозък (43). При същите условия други органи като пикочния мехур губят функциите си.

Langley публикува своя класически учебник „Автономната нервна система“, където се появява идеята за независимост на ЕНС от ЦНС (35). Още тогава, преди повече от 100 години, той подозира, че в чревната стена има неврони (възбудителни и инхибиторни), които контролират гладката мускулатура, жлезите и кръвоносните съдове в чревната стена (36).

Тези опитни постановки налагат извода, че ЕНС може да функционира независимо от ЦНС. Никой друг периферен орган няма такъв развит нервен апарат. Нещо повече - на тези основания ЕНС е наречена „втори мозък“ (30).

### **Структура на ентеричната нервна система**

Първите стъпки в опознаването на структурата на ЕНС са направили Auerbach и Meissner в средата на XIX в. Клетките и „корпускулите“, които те описват, са съществени елементи на ЕНС, макар по това време те да не са осъзнавали напълно важността на тези находки.

По-късно невроанатомът R.Y. Cajal чрез оцветяване установява, че интестиналните неврони са няколко различни вида (3). За това допринася и руският хистолог Александър Догель, който класифицира нервните клетки според микроархитектониката им, разграничавайки невроните на два типа (Догель 1 и Догель 2) според дължи-

ната на израстъците им - неврони дълги и дендрити къси (15,7).

Структурата на ЕНС е много по-просто устроена в сравнение с мозъка. От еволюционна гледна точка ЕНС очевидно е много по-стара, защото функцията „хранене“ е възникнала на по-ранно ниво в сравнение с висшата нервна дейност. Въпреки това ЕНС е удивително сложна. Според изчисленията при хора тя включва около 200–600 милиона неврона, повече от тези в гръбначния мозък и повече от всички периферни (24). Така напълно обосновано през 1921 г. Langley разграничава ЕНС от вегетативната нервна система като самостоятелен отдел.

ЕНС е изградена от нервни плексуси, съдържащи взаимно свързани нервни елементи (влакна, фасцикули и ганглии), които се намират във всички отдели на храносмилателната система: хранопровод, стомах, тънко и дебело черво, жлъчен мехур, екстрахепатални жлъчни пътища и панкреас. Ентеричните неврони образуват взаимосвързана мрежа помежду си и с интестиналната глия. При бозайниците, включително и у човека, ЕНС е представена от три отделни сплита: лигавичен, подлигавичен и миентеричен (24).

В ЕНС невроните са групирани в малки ганглии, които са свързани от нервните израстъци и формират три различни ганглионарни плексуса (мукозен, субмукозен на Майснер и миентеричен на Ауербах) и няколко аганглионарни (3). *Plexus mientericus* на Ауербах е разположен между външния надлъжен и вътрешния циркулярен мускулен слой. Представлява групи от ганглии, присъстващи в целия гастроинтестинален тракт, които инервират двата слоя на *tunica muscularis* (41). Субмукозният плексус е най-силно развит в тънкото черво (3).

Системно и изчерпателно описание на структурата на ЕНС представя Furness (23). От серозата към лигавицата подредането е следното:

1. Мукозен плексус: фини нервни сгрупвания и аксони, свързани със субмукозния плексус. Този плексус се разделя на субгландуларен (в *lamina propria*), перигландуларен и вилозен компонент;
2. Нерви в *muscularis mucosae*: нервните елементи преминават към мукоза и субмукоза;
3. Субмукозен плексус на Майснер: ганглии и нервни елементи, разположени в съединителната тъкан на субмукозата. В различните части на храносмилателната система е различно развит;
4. Дълбок мускулен плексус: със или без наличие на ганглии. Съставен от множество ана-

- стомозиращи нервни снопчета, известен като плексус мускуларис профундус;
5. Нерви в циркулярния мускул: множество малки нервни снопчета през дебелината на циркулярния мускул;
  6. Миентеричен плексус на Ауербах: проминиращи ганглии и взаимно свързани нервни елементи, лежащи между лонгитудиналния и циркулярния мускулен слой на мускуларис екстерна;
  7. Нерви в лонгитудинален мускул: нерви, провиращи се през надлъжния мускул;
  8. Субсерозен плексус (могат да имат няколко на брой ганглии или да липсват, съставен е от фини разклонения, свързващи външните нерви за чревната стена, свързващи се с вътрешните плексуси на ЕНС).

Нервните елементи в автономната нервна система се поддържат от колаген и Шванови клетки, но тези структури липсват ЕНС и тя се поддържа от глия. Съответно поддръжката на невроните се извършва от глиални клетки, по-този начин структурата на ЕНС е по-сходна с тази на ЦНС отколкото с тази на автономната нервна система (30).

#### ***Клетъчен състав на ентерична нервна система - неврони***

Първи опит за класификация на невроните в ЕНС прави Dogiel (14), който разглежда миентеричните неврони на базата на материал от човек и морско свинче. При хора той разделя два типа неврони. Първи тип (Догел тип 1) е с един аксон и 1–20 на брой къси с широки окончания дендрити. Втори тип (Догел тип 2) е с един аксон и 1–16 на брой дълги дендрити (7). Трети тип, описан от Догел, той е наблюдавал само при морско свинче. В последващи изследвания чрез откриване архитектурата на техните израстъци и проследяването на аксоните чрез морфологични и имунохистохимични данни се постигна голям напредък в разширяването на класификацията на неврони.

Важен момент в класификацията на невроните е при поставянето на критериите на Stach, който през 1980 г. акцентира върху дендритна архитектура и аксонален ход и доразвива идеята на Dogiel, като разграничава невроните на още подгрупи според хода на техния аксон (42). Stach уточнява термина „мултиполярност“ като неврони с повече от един израстък. Например мултиполярни неврони тип I, III, IV, V, VI се наричат мултидендритни и униаксонални неврони. Докато тип II неврони се наричат мултиаксонални неврони (5). Следвайки обаче категориите на ско-

рошната Международна невроанатомична терминология (FIPAT. Terminologia Neuroanatomica. 2017), всички типове неврони на Догел и тези разграничения като униаксонални или мултиаксонални не са актуални и всички ще бъдат наречени мултиполярни неврони, показващи един (дълъг или къс) аксон и няколко на брой дендрити (5).

Понастоящем, следвайки критериите на FIPAT (Federative International Programme for Anatomical Terminology), всички типове неврони описани от Dogiel са наречени мултиполярни (униаксонални или мултиаксонални) (5). Съответно, с развитието на технологиите, изследването със сребърна импрегнация с цел изобразяване на дендритите и аксоните на нервните клетки е заменен с имунохистохимично оцветяване с цитоскелетни маркери. Пример за такъв маркер е Neurofilament, чрез който може да се направи морфологична класификация на субпопулациите на невроните в ЕНС при човек (6) и свързани с гена на калцитонин пептид (CGRP) маркер за имунореактивни миентерични неврони. Маркер като  $\beta$ -tubulin III за микротубулните елементи от семейството на тубулините, намиращ се основно в невроните.

Вече е известно, че в ЕНС се намират до 20 различни типа неврони, класифицирани въз основа на техните морфологични (Dogiel типове I–VII), електрически (типове S и AN), химични (невротрансмитери) и функционални свойства - аферентни, интерневрони, мотоневрони (включително вазомоторни и инервиращи ентероендокринните клетки (20).

#### ***Клетъчен състав на ентералната нервна система – глия и интестинални клетки на Кахал***

Доказването на глиални клетки в ЕНС е станало възможно едва след утвърждаването на по-точни морфологични методи. Първоначално при ултраструктурно изследване в плексуса на Ауербах на морско свинче се установяват не-невронални клетки с израстъци и гликоген-подобни гранули, разположени в нервните снопчета (13). Преценени са като Шванови клетки или сателитни клетки (13). Тези клетки могат да бъдат наблюдавани на светлинна микроскопия с оцветяване с Toluidine Blue или по Best. Имунохистохимични изследвания, проведени по-късно, показват, че те имат GFAP експресия, подобна на астроцитите в ЦНС (34). Освен това взаимовръзките им с чревните неврони и техните израстъци насочват към обособяването на интестинална глия, различна от Швановите клетки в перифер-

ната нервна система. През 1981 г. Gabella нарича тези клетки „ентерични глиални клетки“ (27). Те участват в регулирането на чревната хомеостаза, запазването на целостта на епителната бариера и имунни реакции. Подходящи имунохистохимични маркери за ентерични глиални клетки са: Sox2 (32), S100 протеин със специфична експресия в цитоплазмата на глиалните клетки в ЕНС и Швановите клетки, за разлика от експресията в ядрото при ЦНС (18,39). Най-характерната особеност на ентеричната глия е изобилието от интермедиерни филаменти (глиофиламенти, съставени от GFAP) в цитоплазмата - за разграничаване от миелин-образуващите клетки. Освен това ентеричните глиални клетки са с по-неправилна форма от Швановите клетки и имат дълги израстъци, завършващи с малки задебеления (20).

В тясна връзка с гладкомускулните клетки от мускулния слой и елементите на ЕНС са интерстициалните клетки на Cajal (pacemaker cells) (40). Те са описани като групи мезенхимни клетки, които регулират перисталтиката, като провеждат импулси от чревните моторни неврони, генерират електрическа ритмичност във фазовите гладки мускули и имат способност да долавят механични промени. Липсата или неправилната функция на тези клетки е свързана с някои заболявания на стомашно-чревния тракт.

Ентероендокринните клетки са специализирани клетки в лигавицата на стомашно-чревния тракт и в панкреаса. Те произвеждат и освобождават хормони в отговор на редица стимули. Хормоните могат да бъдат освободени в кръвния поток, за да генерират системни ефекти или да осъществяват паракринен ефект.

#### **Функция на ентеричната нервна система**

През 1985 г., в лабораторията на нобеловия лауреат И. П. Павлов, студентът по медицина И. Л. Долински въвежда киселина в дуоденума на експериментално животно и забелязва засилена секреция от панкреаса.

Bayliss и Starling повтарят опита на Долински, отчитат същия резултат и успяват да изолират от дуоденалната лигавица веществото, което стимулира секрецията от панкреаса и го наричат „секретин“. Така през 1905 г. те въвеждат понятието „хормон“, което по-късно, по предложение на William Hardy, се възприема за всички вещества, които се придвижват по кръвен път и осъществяват контакт и обмяна на информация между клетки с различна локализация. Днес е известно, че секретинът се синтезира в S клетките на дуоденума, които се намират в чревните

жлези. При хора секретиновият пептид е кодиран от SCT гена.

Разбирането на неврохимията на ЕНС започва с изследванията на JN Langley (физиолог в Кеймбридж, 1852–1925), който използва никотин за картографиране на автономната нервна система. Никотинът се свързва с никотиновите рецептори в мозъка, увеличавайки освобождаването на множество невротрансмитери (по-късно определени като ацетилхолин, норепинефрин, допамин, серотонин, гама-аминомаслена киселина, глутамат). Така възниква идеята, че хормоните се свързват с таргетните клетки чрез рецептори и е формулирана концепцията за лиганд-рецепторното взаимодействие. След смъртта на Langley са открити първите невротрансмитери (ацетилхолин и норепинефрин), отговарящи за предаване сигналите в симпатиков и парасимпатиков дял на нервната система. Така се заражда теорията „два невротрансмитера, два пътя“ съответно симпатиков и парасимпатиков за автономната нервна система. Съответно невроните в ЕНС се считали за постганглионарни неврони на парасимпатиковите пътища. През 1965–1967 г. Michael Gershon публикува серия от статии за серотонина (5-хидрокситриптамин), който се смята за специфичен невротрансмитер в ЕНС. Предложението на Gershon за наличие на ендогенен серотонин в чревните неврони подобно на предложението Langley за наличие на независима ЕНС също е удовлетворително сериозен отговор, но към края на 80-те години с откриването на множество невротрансмитери теорията за „два трансмитера, два пътя“ вече не е достоверна. Парадигмата е напълно променена от Burnstock, който с многобройни експерименти доказва независимостта и многообразието на невроните в ЕНС, които се различават по-своята морфология, невротрансмитери и физиологична идентификация (8).

Първоначално Burnstock описва инхибиторни неврони на чревната стена, които не са нито адренергични, нито холинергични (8,9), поради това са наречени не-норадренергични, не-холинергични трансмитерни неврони (non-noradrenergic, non-cholinergic transmitter, NANC), а по-късно - пуринергични (10). Тези различни типове неврони са добре обяснени в статия, посветена на приноса на Geoffrey Burnstock в тази област (22). ЕНС съдържа стотици милиони неврони, които комуникират помежду си чрез сложни рефлексни вериги и използват всички познати трансмитери, аналогични на тези в главния мозък (25,3).

Днес вече е известно, че има множество различни невротрансмитери както в мозъка, така и в ЕНС, които са разделени на различни групи. Предишното схващане, че ЕНС като част на автономната нервна система е напълно контролирана и подчинена от ЦНС, вече е минало. ЕНС вече се възприема като съвкупност от неврони в ГИТ (21) и е единствената част от периферната нервна система, която може да функционира независимо от ЦНС (29). ЕНС със своите характерни невротрансмитери, характерна структура и автономност се определя като „втори мозък“ (second brain) или „мозък на червото“ (gut brain) (29). Нещо повече, тъй като хронологично в еволюцията на видовете (произлиза от мрежестата и ганглийната нервна система) ЕНС е много по-стара, би могла да претендира за „първия мозък“. ЕНС на челюстни гръбначни инервира целия стомашно-чревен тракт, за да регулира мускулната контракция, хемосинтезата, водния баланс и чревна секреция (16).

ЕНС може да функционира независимо от мозъка, но е в постоянна връзка с него. Например ЕНС регулира хормоните, които информират мозъка за глад и ситост. Чревната стена съдържа специализирани клетки, действащи като химични детектори (28) или вкусови рецептори, които разпознават елементите на приетата храна. Тази информация помага на ЕНС да осигури правилните храносмилателни ензими, които да разградят съответните компоненти на храната, които да могат да бъдат усвоени.

От своя страна симпатиковата нервна система намалява стомашната секреция и потиска движенията на стомаха. Парасимпатиковата нервна система също влияе върху стомашната секреция, стимулира кръвообращението и активира перисталтиката на стомаха. Така храносмилателната система и мозъкът са свързани чрез своите аферентни и еферентни нерви. Тази двупосочна комуникация между централната нервна система и ЕНС (оста черво-мозък, „gut-brain axis“) свързва и висшата нервна дейност на мозъка с периферни чревни функции. В тези взаимодействия има значение и чревната микробиота (11).

#### **Нарушения в ЕНС и заболявания свързани с нея**

В исторически план, още през 1899 г. датският педиатър Harald Hirschsprung публикува първия си случай на вроден мегаколон. По късно Whitehouse и Kernohan (1948) идентифицират причината като чревна агангиоза и така свързват клиничните прояви с ЕНС.

С течение на времето и други заболявания се обясняват като проява на морфологични и/или функционални нарушения на ЕНС, разпределени както следва:

**Чревни невропатии** - патологични промени в ЕНС водят до загуба, дегенерация и функционална увреда на чревни неврони, свързано с нарушения в стомашно-чревната моторика (14). В тази група се включват:

- *Ахалазия* - нарушена перисталтика на хранопровода и липса на отпускане на долния езофагеален сфинктер поради дефектна инхибиторна инервация със или без възпалителна невропатия (миентеричен ганглионит) (14), включително и при аутоимунна атака на ганглиите (12);
- *Гастропареза* - забавено изпразване на стомаха и поява на гадене, повръщане и подуване, често при пациенти със захарен диабет или болест на Паркинсон; форма на гастропареза е и конгениталната хипертрофична пилорна стеноза, поради липса на невронална азотен оксид синтетаза (nNOS) (45), която води до продължителна контракция на гладката мускулатурата на пилора и последваща хипертрофия;
- *Болест на Хишпрунг* - пълна липса на ганглийни клетки в субмукозата и миентеричен плексус, което причинява тонично свиване и обструкция на ректума и изразена дилатация на проксималния чревен сегмент (вроден мегаколон);
- констипация или фекална инконтиненция с напредването на възрастта, без морфологично основание (35);
- *хронична идиопатична чревна псевдо-обструкция* (Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction CIIP). Рядко заболяване с клиника на илеус, но липсва механична причина. Може да е вродено или да прогресира с времето. Причината не винаги се установява, но в някои случаи има увреждане на ЕНС (2).

**Нарушения оста черво-мозък.** Тази група заболявания преди е била известна като функционални стомашно-чревни разстройства:

- *функционална диспепсия и синдром на раздразненото черво* - симптоми като коремна болка, диария, запек, подуване и гадене без органично структурно или биохимично обяснение (3). Открити са незначителни морфологични промени като инфилтрация на лимфоцити в миентеричните

ганглии и повишена плътност на нервите в чревната лигавица, без агангиоза (33).

**Възпалителна болест на червото (IBD)**, която включва терминалния илеит (болест на Крон) и улцерозния колит. Освен възпалителните промени, има и хипертрофия и хиперплазия на нервните влакна в цялата дебелина на чревната стена, инфилтрация от възпалителни клетки в зоните с нервни влакна. Тези промени вероятно са свързани с околната среда, чревната микробиота и имуномедиирани фактори при генетично предразположение (37,38).

#### **Злокачествено заболяване на дебелото черво**

Взаимодействието на дебелочревния карцином с нервната система дълго време се свеждаше единствено до механичната перинеурална инвазия по пътищата на минимално съпротивление, но все пак се преценяваше като независим прогностичен фактор (44).

ЕНС е съществен компонент на туморната микросреда. Както и останалите елементи от туморното обкръжение, вероятно е ЕНС също да влияе върху инициацията, прогресията и метастазирането на дебелочревния карцином. Отдавна е известно, че растежът и прогресията на всеки тумор са зависими от самостимулиране за образуване на нови кръвоносни (неоангиогенеза) и лимфни съдове (лимфангиогенеза). Подобно на тези процеси туморите инициират и собствена инервация чрез стимулиране с невротрофични фактори, процес наречен неоневрогенеза (17). Наличието на неврони и нервни влакна в различни тумори се отразява на биологичното им поведение (46). Неврогенезата в колоректален рак се свързва с агресивно туморно поведение и лоша прогноза (1).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Макар че е открита преди повече от 100 години, ЕНС е предизвиквала дебати, свързани с нейното категоризиране, структура, функции и клинично значение. В днешно време освен множеството функции, свързани с поддържане на хомеостазата в чревния тракт, ЕНС има влияние и върху дегенеративни, възпалителни и туморни заболявания на червото, дори и върху невродегенеративни състояния като болестта на Алцхаймер. Оpozнаването на точните механизми, чрез които ЕНС се включва в патогенезата на тези състояния, не само ще допринесе за опознаването им, но вероятно ще дефинира таргети за терапевтично повлияване.

Благодарности: Статията е резултат на изследвания по проект 19012, извършени в рамките на научноизследователската дейност към МУ-Варна, финансирана целево от държавния бюджет.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Albo D, Akay CL, Marshall CL, Wilks JA, Verstovsek G, Liu H et al. Neurogenesis in colorectal cancer is a marker of aggressive tumor behavior and poor outcomes. *Cancer*. 2011 Nov 1;117(21):4834-45. doi: 10.1002/cncr.26117. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21480205.
2. Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L, Cogliandro RF, Caputo C, De Giorgio et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction *World J Gastroenterol*. 2008 May 21;14(19):2953-61. doi: 10.3748/wjg.14.2953. PMID: 18494042 PMCID: PMC2712158.
3. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J and Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1664-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049221.
4. Brehmer A, Blaser B, Seitz G, Schrödl F, Neuhuber W. Pattern of lipofuscin pigmentation in nitrergic and non-nitrergic, neurofilament immunoreactive myenteric neuron types of human small intestine. *Histochem Cell Biol*. 2004;121(1):13-20. doi: 10.1007/s00418-003-0603-7. Epub 2003 Dec 9. PMID: 14663589.
5. Brehmer A. Classification of human enteric neurons. *Histochem Cell Biol*. 2021; 156(2): 95-108. doi:10.1007/s00418-021-02002-y. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170401.
6. Brehmer A, Croner R, Dimmler A, Papadopolous T, Schrodl F and Neuhuber W. Immunohistochemical characterization of putative primary afferent (sensory) myenteric neurons in human small intestine. *Auton Neurosci*. 2004 May 31;112(1-2):49-59. doi: 10.1016/j.autneu.2004.03.005. PMID: 15233930.
7. Brehmer A, Schrodl F, Neuhuber W. Morphological classifications of enteric neurons-100 years after Dogiel. *Anat Embryol (Berl)*. 1999;200(2):125-35. doi: 10.1007/s004290050267. PMID: 10424871.
8. Burnstock G, Campbell G, Bennett MR and Holman ME. Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. *Nature* volume 200, pages581-582 (1963).
9. Burnstock G, Campbell G, Bennett MR and Holman ME. Innervation of the guinea-pig taenia coli: are there intrinsic nerves which are distinct from sympathetic nerves? *International Journal of Neuropharmacology*. Volume 3, Issue 2, May 1964, Pages 163-166.

10. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev.* 1972 Sep;24(3):509 -81. PMID: 4404211.
11. Carabottia M, Scirocchia A, Maselli MA, Severia C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 Apr-Jun; 28(2): 203–209. PMID: 25830558.PMCID: PMC4367209.
12. Chuah SK, Hsu PI, Wu KL, Wu DC, Tai WC and Changchien CS. „2011 update on esophageal achalasia“ *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 14; 18(14): 1573–1578.doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1573. PMID: 22529685.PMCID: PMC3325522.
13. Cook RD and Burnstock G. The Ultrastructure of Auerbach’s Plexus in the guinea-pig. II. Non-neuronal Elements. *J Neurocytol.* 1976 Apr;5(2):195-206. doi: 10.1007/BF01181656. PMID: 1271086.
14. Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U, Colucci R, Stanghellini V, Barbara G et al, 2008. Review article: molecular, pathological and therapeutic features of human enteric neuropathies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jul;28(1):25-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03707. x. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18410560.
15. Dogiel AS and Dogiel V. Über den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere. *Arch Anat Physiol Leip Anat Abt* 1899; 130–158.
16. Green SA, Uy BR, Bronner ME. Ancient evolutionary origin of vertebrate enteric neurons from trunk-derived neural crest. *Nature.* 2017 April 06; 544(7648): 88–91. doi:10.1038/nature21679.
17. Entschladen F, Palm D, Lang K, Drell IV TD and Zaenker KS. Neoneurogenesis: tumors may initiate their own innervation by the release of neurotrophic factors in analogy to lymphangiogenesis and neoangiogenesis. *Med Hypotheses.* 2006;67(1):33-5. doi: 10.1016/j.mehy.2006.01.015. Epub 2006 Mar 3.PMID: 16516401.
18. Ferri GL, Probert L, Cocchia D, Michetti F, Marangos PJ and Polak JM. Evidence for the presence of S-100 protein in the glial component of the human enteric nervous system. *Nature.* 1982 Jun 3;297(5865):409-10. doi: 10.1038/297409a0. PMID: 7043279.
19. FIPAT (2017) Terminologia Neuroanatomica. FIPAT.library.dal. ca. Federative International Programme for Anatomical Terminology.
20. Fleming II MA, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. *Gastroenterol Res Pract.* 2020; 2020: 8024171. doi: 10.1155/2020/8024171. PMID: 32963521; PMCID: PMC7495222.
21. Furness JB and Costa M. The enteric nervous system. New York: Churchill Livingstone, 1987.
22. Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst.* 2000 Jul 3;81(1-3):87-96. doi: 10.1016/s0165-1838(00)00127-2. PMID: 10869706 DOI: 10.1016/s0165-1838(00)00127-2.
23. Furness JB and Costa M . Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience.* 1980;5(1):1-20. doi: 10.1016/0306-4522(80)90067-6.
24. Furness JB. The enteric nervous system. Oxford, UK: Blackwell. 2006. doi:10.1002/9780470988756.
25. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar 6;9(5):286-94. doi: 10.1038/nrgastro.2012.32. PMID: 22392290.
26. Furness JB, Nguyen TV, Nurgali K and Shimizu Y. The enteric nervous system and its extrinsic connections. *Textbook of Gastroenterology* 2008.
27. Gabella G. Ultrastructure of the nerve plexuses of the mammalian intestine: the enteric glial cells. *Neuroscience .* 1981;6(3):425-36. doi: 10.1016/0306-4522(81)90135-4. PMID: 7219723.
28. Gerbe F, Legraverend C, Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Sep;69(17):2907-17. doi: 10.1007/s00018-012-0984-7. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22527717 PMCID: PMC3417095.
29. Gershon MD, Kirchgessner AL and Wade PR. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, Jacobson ED, Walsh JH, eds. *Physiology of the gastrointestinal tract.* 3rd ed. New York: Raven Press, 1994:381-422.
30. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Pract.* 1999; 34(7):31-2, 35-8, 41-2 passim. doi: 10.3810/hp.1999.07.153. PMID: 10418549.
31. Hansen MB. The enteric nervous system I: organisation and classification. *Pharmacol Toxicol.* 2003 Mar;92(3):105-13. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.t01-1-920301.x. PMID: 12753424.
32. Heanue T. A., Pachnis V. (2011). Prospective Identification and Isolation of Enteric Nervous System Progenitors Using Sox2. *Stem Cells.* 2011 Jan; 29(1): 128140.doi: 10.1002/stem.557. PMID:21280162. PMC3059409.
33. Holland AM, Bon-Frauches AC, Keszthelyi D, Melotte V and Boesmans W. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cell Mol Life Sci.* 2021 May;78(10):4713-4733. doi: 10.1007/s00018-021-03812-y. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770200 PMCID: PMC8195951
34. Jessen KR and Mirsky R. (1980). Glial Cells in the Enteric Nervous System Contain Glial Fibrillary Acidic Protein. *Nature.* 1980 Aug 14;286(5774):736-7. doi: 10.1038/286736a0. PMID: 6997753.
35. Saffrey MJ. Cellular changes in the enteric nervous system during aging. *Dev Biol .* 2013 Oct

- 1;382(1):344-55. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.03.015. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23537898.
36. Langley JN. The autonomic nervous system. *Nature* volume 109, page773 (1922).
37. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol* . 2019 Aug;20(8):970-979. doi: 10.1038/s41590-019-0415-0. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31235952.
38. Neurath MF, Lo BC and Nunez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* . 2020 Jul;20(7):411-426. doi: 10.1038/s41577-019-0268-7. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32005980.
39. Rao M, Nelms BD, Dong L, Salinas-Rios V, Rutlin M, Gershon MD, et al. (2015). Enteric glia express proteolipid protein 1 and are a transcriptionally unique population of glia in the mammalian nervous system. *Glia*. 2015 Nov;63(11):2040-2057. doi: 10.1002/glia.22876. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26119414 PMCID: PMC4695324.
40. Sanders KM and Ward SM. Interstitial cells of Cajal: A new perspective on smooth muscle function. *J Physiol*. 2006 Nov 1; 576(Pt 3): 721–726. doi: 10.1113/jphysiol.2006.115279. PMCID: PMC1890422 PMID: 16873406.
41. Shahrestani J and M Das J. Neuroanatomy, Auerbach Plexus. 2023 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 31855386 Bookshelf ID: NBK551559.
42. Stach W. Neuronar organization of the myenteric plexus (Auerbach) in the small intestine of the pig. I. Type I neurons. *Z Mikrosk Anat Forsch* . 1980;94(5):833-49. PMID: 7210798.
43. Trendelenburg P Physiologische und pharmakologische Untersuchungen über die Dünndarmperistaltik. *Arch Exp Pathol Pharmacol* June 1917. Volume 81, pages 55–129.
44. Tu J, Yao Z, Wu W, Ju J, Xu Y and Liu Y. Perineural Invasion Is a Strong Prognostic Factor but Not a Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Node-Negative Colon. *Front Oncol*. 2021; 11: 663154. doi: 10.3389/fonc.2021.663154. PMID: 33859950. PMCID: PMC8042311.
45. Vanderwinden J-M, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaegen J-J, De Laet M-H. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med*. 1992 Aug 20;327(8):511-5. doi: 10.1056/NEJM199208203270802. PMID: 1378938.
46. Wang W, Li L, Chen N, Niu C, Li Z, Hu J, Cui J. Nerves in the Tumor Microenvironment: Origin and Effects. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 601738. doi: 10.3389/fcell.2020.601738. PMID: 33392191. PMCID: PMC7773823.
47. Wincewicz A and Woltanowski P. Heritage of Leopold Auerbach in the field of morphology of nervous system. *Rom J Morphol Embryol* 2021, 62(1):325–330 ISSN (print) 1220–0522, ISSN (online) 2066–8279 doi: 10.47162/RJME.62.1.37. PMID: 34609440. PMCID: PMC8597382.

**Адрес за кореспонденция:**

Павел Павлов  
 Факултет по медицина  
 ул. „Проф. Марин Дринов“ 55  
 Варна, 9000  
 e-mail: pavel.slavov.pavlov@gmail.com