

DOI: 10.7868/S2658655X26060022
УДК 612.8

Обзорная статья

Внутренние первичные афферентные нейроны желудочно-кишечного тракта: полифункциональные и полимодальные

П.М. Маслюков^{1,*}, В.В. Порсева¹, А.Ф. Будник², Е.В. Сальников¹

*¹Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России,
Ярославль, Российская Федерация*

*²Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова,
Нальчик, Российская Федерация*

**E-mail: mpm@ysmu.ru*

Аннотация. Внутренние первичные афферентные нейроны (intrinsic primary afferent neuron, IPAN) занимают особое место в классификации нейронов. Наряду с сенсорной, они выполняют эфферентную роль, а также получают возбуждающие синаптические входы и дают проекции к другим нейронам; в этом контексте их можно рассматривать и как интернейроны. IPAN имеют морфологию II типа Догеля, являются холинергическими, а также могут содержать промежуточный 145 кДа (NF-M) или тяжелый 200 кДа (NF-H) нейрофиламенты, нейромедин U, кальций-связывающие белки кальбиндин, кальретинин, а также кальцитонин ген-родственный пептид (CGRP). Они отличаются полимодальностью, реагируют на физиологически адекватные механические стимулы и на химические компоненты просвета кишечника, а также модулируют деятельность клеток иммунной системы. IPAN могут быть идентифицированы электрофизиологически по наличию выраженной следовой гиперполяризации (afterhyperpolarization, АНР). Возбудимость IPAN может модулироваться синаптически и воспалительными медиаторами через каскады вторичных мессенджеров. В настоящей статье дается обзор современных представлений о структурных, функциональных, транскриптомных особенностях IPAN, их изменений в постнатальном онтогенезе и при патологических процессах.

Ключевые слова: внутренние первичные афферентные нейроны, энтеральная нервная система, нейроморфология, нейрофизиология, транскриптомный анализ, ионные каналы, онтогенез, патофизиология

Финансирование. Работа финансировалась за счет бюджета Ярославского государственного медицинского университета.

Соблюдение этических стандартов. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. МПМ – идея работы; МПМ, БАФ, ПВВ, СЕВ – написание и редактирование статьи.

Ссылка для цитирования: Маслюков П.М., Порсева В.В., Будник А.Ф., Сальников Е.В. Внутренние первичные афферентные нейроны желудочно-кишечного тракта: полифункциональные и полимодальные. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 6. С. 1374–1415. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060022>

Сокращения: ADP – следовая деполяризация; АНР – следовая гиперполяризация; ВК – активируемые кальцием калиевые каналы большой проводимости; Cav – потенциал-зависимые кальциевые каналы; ССК – холецистокинин; CGRP – кальцитонин-ген-родственный пептид; HCN – циклические нуклеотид-управляемые ионные каналы; I_A – быстрый выходящий калиевый ток (А-ток); $I_{АНР}$ – ток следовой гиперполяризации; I_{Ca} – кальциевый ток; I_{CaCl} – кальций-зависимый хлорный ток; I_{DR} – ток задержанного выпрямления; I_H – активируемый гиперполяризацией неселективный катионный ток; IK – активируемые кальцием калиевые каналы средней проводимости; I_M – медленно активирующийся, не инактивируемый выходящим током (М-ток); I_{Na} – натриевый ток; I_{NaP} – постоянный натриевый ток; I_{NaT} – ранний инактивируемый натриевый транзиторный ток; IPAN – внутренние первичные афферентные нейроны; Kv – потенциал-зависимые калиевые каналы; K2P – дупорные калиевые каналы; K_{ATP} – АТФ-чувствительные калиевые каналы; KCa – активируемые кальцием калиевые каналы; Nav – потенциал-зависимые натриевые каналы; NK1R – рецептор нейрокина-1; NF-M – 145-кДа-промежуточный нейрофиламент; NF-H – 200-кДа-тяжелый нейрофиламент; $ROR\gamma^+$ Treg – субпопуляция регуляторных Т-клеток, экспрессирующая транскрипционный фактор ROR γ ; SK – активируемые кальцием калиевые каналы малой проводимости; TRP – транзиторный рецепторный потенциал; AX – ацетилхолин; ВПСР – возбуждающий постсинаптический потенциал; ИЛ – интерлейкины; МП – мембранный потенциал; ПД – потенциал действия; ТТХ – тетродотоксин; ХАТ – холинацетилтрансфераза.

DOI: 10.7868/S2658655X26060022

Review

Intrinsic Primary Afferent Neurons of the Gastrointestinal Tract: Polyfunctional and Polymodal

P.M. Masliukov^{1,*}, V.V. Porseva¹, A.F. Budnik², E.V. Salnikov¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

²Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

*E-mail: mpm@ysmu.ru

Abstract. Intrinsic primary afferent neurons (IPANs) occupy a special place in neuronal classification. In addition to sensory functions, they also serve efferent functions, receive excitatory synaptic inputs, and project to other neurons; in this context, they may also be considered interneurons. IPANs have a Dogiel type II

morphology, are cholinergic, and may also express intermediate 145 kDa (NF-M) or heavy 200 kDa (NF-H) neurofilaments, neuromedin U, calcium-binding proteins calbindin, calretinin and calcitonin gene-related peptide (CGRP). They are characterized multimodal, respond to physiologically appropriate mechanical stimuli as well as to chemical components of the intestinal lumen. In addition, they modulate immune cell activity. IPANs can be identified electrophysiologically by the presence of a pronounced afterhyperpolarization (AHP). IPAN excitability can be modulated synaptically and by inflammatory mediators through second messenger cascades. This article provides an overview of the current understanding of the structural, functional, and transcriptomic features of IPANs, their changes during postnatal development, and under pathological processes.

Keywords: intrinsic primary afferent neurons, enteric nervous system, neuromorphology, neurophysiology, transcriptomic analysis, ion channels, ontogenesis, pathophysiology

Funding. The work was funded from the budget of the Yaroslavl State Medical University.

Ethics declarations. This article does not contain any studies involving humans or animals as subjects.

Conflict of interests. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. MPM – conceptualization; MPM, BAF, PVV, SEV – writing and editing of the article.

For Citation: Masliukov P.M., Porseva V.V., Budnik A.F., Salnikov E.V. Intrinsic primary afferent neurons of the gastrointestinal tract: polyfunctional and polymodal. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(6):1374–1415. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060022>

Abbreviations: DP – afterdepolarization; AHP – afterhyperpolarization; BK – large-conductance calcium-activated potassium channels; Cav – voltage-gated calcium channels; CCK – cholecystokinin; CGRP – calcitonin gene-related peptide; HCN – hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels; IA – fast transient outward potassium current (A-current); IAHP – afterhyperpolarization current; ICa – calcium current; ICaCl – calcium-activated chloride current; IDR – delayed rectifier current; IH – hyperpolarization-activated non-selective cation current; IK – intermediate-conductance calcium-activated potassium channels; IM – slowly activating, non-inactivating outward current (M-current); INa – sodium current; INaP – persistent sodium current; INaT – early inactivating transient sodium current; IPAN – intrinsic primary afferent neuron(s); Kv – voltage-gated potassium channels; K2P – two-pore domain potassium channels; KATP – ATP-sensitive potassium channels; KCa – calcium-activated potassium channels; Nav – voltage-gated sodium channels; NK1R – neurokinin-1 receptor; NF-M – 145 kDa intermediate neurofilament; NF-H – 200 kDa heavy neurofilament; ROR γ Treg – regulatory T cell subset expressing the transcription factor ROR γ ; SK – small-conductance calcium-activated potassium channels; TRP – transient receptor potential (channels); ACh – acetylcholine; EPSP – excitatory postsynaptic potential; IL – interleukins; MP – membrane potential; AP – action potential; TTX – tetrodotoxin; ChAT – choline acetyltransferase

ВВЕДЕНИЕ

В нормальных условиях сознание человека обычно не воспринимает состояния внутренних органов, не считая неотчетливого ощущения, которое сигнализирует о наполнении желудка, дистальной части толстой кишки и т. д. Это неудивительно, так как существуют специальные ганглионарные, спинальные и супраспинальные механизмы, которые обеспечивают работу висцеральных органов, не доводя этой работы до уровня сознания [1, 2].

Традиционно считалось, что афферентные нейроны лишь воспринимают действие раздражителей и передают возбуждение эфферентным нейронам или интернейронам. Однако в последнее время установлено существование особой группы нейронов: афферентные с эфферентной функцией. Таким образом, часть афферентных нейронов выполняет чисто афферентную функцию, другая часть – только местную эффекторную, а третья группа волокон способна осуществлять двойную функцию – и афферентную, и местную эффекторную [3, 4].

Среди афферентных нейронов пищеварительной системы выделяют внутренние первичные афферентные нейроны (IPAN) с телами в желудочно-кишечном тракте и внешние, которые представлены системой блуждающего нерва (на 80% состоящего из чувствительных волокон) и афферентными волокнами – отростками нейронов спинномозговых узлов [5]. Внутренние рефлекторные пути, вовлеченные в контроль физиологических функций тонкой и толстой кишки, в частности моторики, секреции и кровотока, активируются IPAN, реагирующими на растяжение, химический состав химуса и механическую стимуляцию химусом [6, 7]. IPAN наряду с сенсорными оказывают и моторные эффекты, т. к. они высвобождают нейромедиатор, в частности ацетилхолин, к клеткам эпителия слизистой оболочки и гладких мышц. Они также получают возбуждающие синаптические входы и дают проекции к другим нейронам; в этом контексте их можно рассматривать и как интернейроны. Все это позволяет рассматривать IPAN в качестве ключевого компонента нейронных сетей, относимых к энтеральной нервной системе [8]. Такие сети не только автономно регулируют моторику и секрецию кишечника, но и формируют прямые связи с внешними афферентами, тем самым выступая в качестве структурных каналов для двунаправленной связи между кишечником и мозгом [9]. Эта уникальная структурно-функциональная организация позволяет IPAN координировать как локальные реакции, так и системную гомеостатическую интеграцию.

IPAN возбуждаются локальным стимулом – растяжением стенки кишечника, механической деформацией слизистой оболочки или химическими веществами, действующими в просвете кишки. После этого IPAN активируют местные моторные нейроны, а также интернейроны с восходящими (орально направленными) и нисходящими (анально направленными) проекциями, которые, в свою очередь, возбуждают более отдаленные двигательные нейроны и интернейроны. В конечном итоге это приводит к волне сокращения гладких мышц кишечника, которая движется в анальном направлении [6, 10].

Последние данные свидетельствуют о том, что IPAN могут формировать и сложную сеть взаимодействия с энтеральными глиальными клетками, иммунными клетками и кишечной микробиотой посредством высвобождения нейропептидов, в частности вещества P и кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) [9]. Предполагается, что в этой «нейро-глиально-иммуно-микробной сети» IPAN играют ключевую роль [11]. Важно отметить, что нарушение нейроиммунных

взаимодействий в этой сети может вызывать микробный дисбиоз. При этом метаболиты, продуцируемые микробиотой (например, короткоцепочечные жирные кислоты), модулируют возбудимость нейронов, создавая самоподдерживающийся патологический цикл. Расшифровка этих многомерных взаимодействий дает новые представления об этиопатогенезе воспалительных заболеваний, а также о предполагаемом участии энтеральной нервной системы и IPAN, в частности, в развитии нейродегенеративных заболеваний [9, 12]. Тем не менее обзоры, посвященные рассмотрению функциональных характеристик IPAN, в современной литературе весьма немногочисленны и в значительной мере посвящены рассмотрению электрофизиологических свойств данных нейронов [13, 14]. Таким образом, целью настоящей статьи является анализ не только структурно-функциональных характеристик IPAN, но их транскриптомных особенностей, взаимосвязи с иммунной системой и микробиотой, а также их изменений в постнатальном онтогенезе и при патологических процессах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ IPAN: МОРФОЛОГИЯ, НЕЙРОХИМИЯ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ

Морфология IPAN

А.С. Догелем было выделено 3 типа нейронов энтерального отдела автономной нервной системы. К I типу принадлежат нейроны с многочисленными (до 20) короткими дендритами и длинным аксоном, который покидает ганглий и оканчивается двигательными терминалями на мышечных волокнах и железистых клетках. Клетки II типа более крупные, овальной или грушевидной формы, с 4–5 длинными, выходящими за пределы ганглия тонкими отростками. Клетки III типа весьма редки. Отростки этих нейронов проникают в близлежащие ганглии и оканчиваются на дендритах нейронов данных ганглиев [8].

Обычно предполагается, что нейроны II типа по Догелю являются сенсорными, хотя IPAN были непосредственно идентифицированы только у морских свинок и мышей, где были зарегистрированы ответы на химическую или механическую стимуляцию в условиях синаптической блокады [13, 14]. У морских свинок, крыс и мышей энтеральные сенсорные нейроны имеют большие овальные тела клеток и несколько длинных отростков с морфологией II типа по Догелю [14, 15]. Тем не менее существуют также доказательства прямой механочувствительности и среди популяций нейронов межмышечного сплетения с морфологией I типа по Догелю [16, 17].

Проекции нейронов II типа были подробно изучены в тонкой кишке морской свинки [13, 18, 19]. Эти нейроны являются мультиаксональными, при этом отдельные нейроны дают варикозные окончания к ганглиям межмышечного, подслизистого сплетения и слизистой оболочке, но не к мышечным слоям [13, 18]. Нейроны II типа межмышечного сплетения также проецируются в слизистую оболочку кишечника человека и свиньи, а также тонкой и толстой кишки мыши [13, 19–22].

Таким образом, по локализации нейронов выделяют два класса IPAN: 1) IPAN межмышечного сплетения, реагирующие на деформацию своих отростков во внешних мышечных слоях, а также на изменения химического состава просвета кишки посредством отростков в слизистой оболочке; 2) IPAN подслизистого сплетения, активируемые механической деформацией слизистой оболочки и изменениями химуса [13].

Собственные афферентные нейроны имеют значительное перекрытие в их рецептивных полях; ретроградный транспорт указывает на то, что каждая из ворсинок слизистой тонкой кишки морской свинки иннервируется примерно 5 IPAN с телами клеток в ганглиях межмышечного сплетения и каждый из IPAN дает проекции к 10 ворсинкам [18]. При картировании участков слизистой оболочки, из которых собственные афферентные нейроны могут быть электрически активированы, был сделан вывод, что каждый нейрон проецируется на полосу слизистой около 2 мм в длину и 7 мм в ширину по окружности, содержащей 80–120 ворсинок [23].

Относительное количество IPAN, по-видимому, зависит от вида, возможно, от размера животного. По данным иммуногистохимических исследований, в тонком кишечнике мыши и морской свинки они составляют около 25% нейронов, тогда как у человека в тонком кишечнике – около 10% [24, 25] и в желудке – 1% [26], в тонком кишечнике свиньи – около 8% [27], а в тонком кишечнике овцы – около 6% от общего числа энтеральных нейронов [28]. Данные транскриптомного анализа дают следующие цифры для тонкой кишки мыши: в межмышечном сплетении на долю IPAN приходится около 20% [29], в подслизистом сплетении двенадцатиперстной и тощей кишки – 40%, в подвздошной – 10% от общего числа энтеральных нейронов [30].

Нейрохимические особенности

Несмотря на попытки идентифицировать маркеры для IPAN, выявить специфические из них, подходящие для всех видов млекопитающих и отделов желудочно-кишечного тракта, не представляется возможным. Тем не менее предполагается, что IPAN являются холинергическими, а также могут содержать нейрофиламенты: промежуточный (145 кДа, NF-M) и тяжелый (200 кДа, NF-H), кальций-связывающие белки кальбиндин, кальретинин, а также кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) (рис. 1, табл. 1) [13, 14, 22, 31, 32]. Однако имеются значительные вариации нейрохимического состава, зависящие от отдела пищеварительного тракта и вида животного.

В тонкой кишке мыши и крысы 25–30% были иммунореактивны к NF-M, при этом большинство составляли нейроны типа II по Догелю. Однако при этом NF-M у мыши, в отличие от крысы, выявлялся главным образом в межмышечном сплетении, но не в подслизистом [22]. 90% NF-M-содержащих нейронов II типа по Догелю у мыши и крысы проявляли также иммунореактивность к CGRP и к ферменту синтеза ацетилхолина (АХ) – холинацетилтрансферазе (ХАТ) [22]. У морской свинки, человека и свиньи нейроны II типа были иммунореактивны к другому типу нейрофиламентов, NF-H [24, 27].

В толстой кишке мыши все нейроны II типа являются CGRP-иммунореактивными [32]. Из нейронов межмышечного сплетения тонкой кишки мыши, содержащих CGRP, около 3% имели морфологию I типа Догеля [22]. В подслизистом сплетении мыши доля нейронов, экспрессирующих CGRP, составляла 24% в двенадцатиперстной кишке, но лишь 2% в толстой [33]. В желудке мыши CGRP-IPAN нейроны отсутствовали [34]. CGRP является маркером многих нейронов типа II Догеля в толстой кишке крыс, однако количество таких нейронов составляло лишь 16,7% от общего числа нейронов межмышечного сплетения [35]. CGRP также является маркером нейронов II типа у других видов, включая тонкий кишечник морской свинки [36] и овцы [28]. Тем не менее CGRP выявляется и в других, помимо IPAN,

энтеральных нейронах у свиньи [37, 38], и он метит лишь небольшую часть (15%) нейронов II типа в кишечнике человека [25].

Среди нейронов межмышечного сплетения тонкой кишки мыши доля кальретинин-иммунореактивных нейронов составляла 52%, при этом 15% нейронов принадлежали к II типу. В нейронах II типа межмышечного сплетения у мыши выявлялся и кальбиндин, при этом такие нейроны отличались слабо или умеренно выраженной иммунореактивностью. Доля таких нейронов составляла 28% [22]. У мыши и крысы подавляющее большинство нейронов подслизистого сплетения было кальбиндин- и кальретинин-иммунореактивными [22, 39–41]. У крыс 40% кальбиндин-иммунореактивных нейронов кишки проявляли иммунореактивность

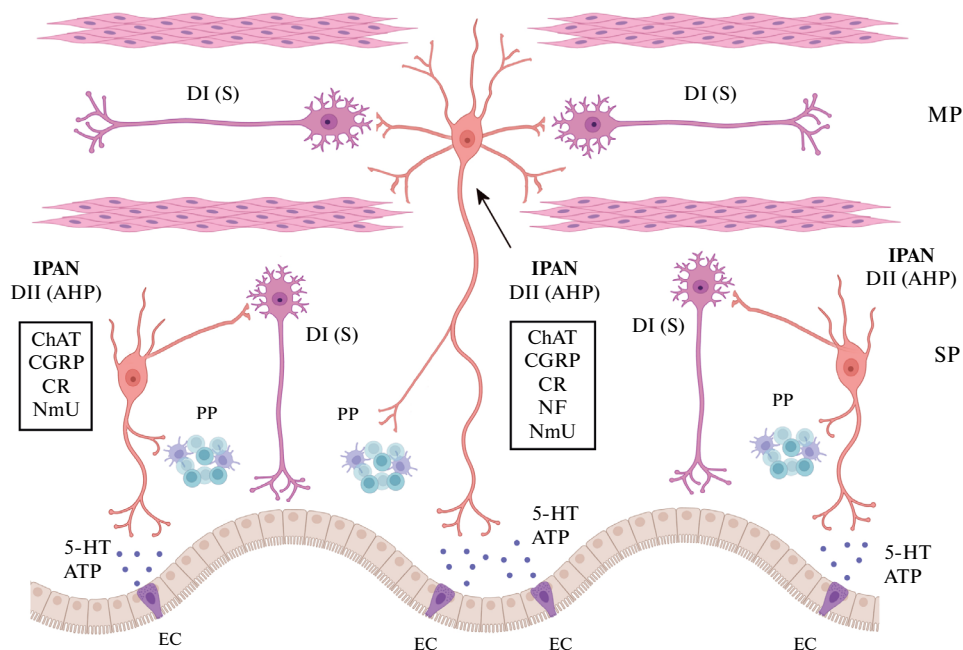


Рис. 1. Структурно-функциональные особенности IPAN межмышечного (MP) и подслизистого (SP) сплетения. АН (after-hyperpolarizing) – нейроны с выраженной следовой гиперполяризацией; АТФ – аденозинтрифосфат; ChAT – холинацетилтрансфераза; CGRP – кальцитонин-ген-родственный пептид; CR – кальретинин; DI – нейрон I типа по Догелю; DII – нейрон II типа по Догелю; EC – энтерохромаффинные клетки; IPAN (intrinsic primary afferent neuron) – внутренние первичные афферентные нейроны; NF – нейрофиламент (NF-M или NF-H); NmU – нейромедин U; PP – Пейеровы бляшки; S (synaptic) – тип нейронов, отвечающих на раздражение длительной серией спайков; 5-HT – серотонин

Fig. 1. Structural and functional features of the IPAN of the myenteric (MP) and submucosal (SP) plexuses. AH (after-hyperpolarizing) – neurons with prominent after-hyperpolarization; ATP – adenosine triphosphate; ChAT – choline acetyltransferase; CGRP – calcitonin gene-related peptide; CR – calretinin; DI – Dogiel type I neurons; DII – Dogiel type II neuron; EC – enterochromaffin cells; IPAN – intrinsic primary afferent neuron; NF – neurofilament (NF-M or NF-H); NmU – neuromedin U; PP – Peyer's patches; S (synaptic) – type of neurons that respond to stimulation with a prolonged spike train; 5-HT – serotonin

и к NF-M [41]. У морской свинки все нейроны II типа содержали кальбиндин [42, 43], чего не наблюдалось у человека [44]. При селективной оптогенетической активации кальретиин-экспрессирующих нейронов были получены разные результаты в тонкой и толстой кишке. В тонкой кишке при стимуляции наблюдалось лишь кратковременное локальное сокращение круговой мышцы [45], но никогда не обнаруживалось преждевременное появление мигрирующего моторного комплекса, легко вызываемое активацией нейронов кальретиина в толстой кишке [46, 47]. Таким образом, кальретиин-экспрессирующие нейроны тонкой и толстой кишки, вероятно, различны по своим характеристикам.

У человека наряду с иммунореактивностью к NF-M нейроны II типа по Догелю также характеризуются колокализацией кальретиина/соматостатина или вещества P/соматостатина. Тем не менее при этом существуют некоторые нейроны II типа, не обладающие иммунореактивностью к любой из двух вышеописанных комбинаций, а также иммунореактивные нейроны, не относящиеся к II типу, но колокализирующие вышеописанные пары маркеров, а также третью комбинацию – кальретиин/вещество P [24].

У морских свинок, помимо кальбиндина, было показано, что и другие маркеры могут быть обнаружены в нейронах II типа по Догелю. Одним из них является растительный лектин IB4, который выражено маркировал поверхностные структуры клеток, комплексы Гольджи и начальные части отростков нейронов II типа, тогда как слабое окрашивание наблюдалось в нейронах, не относящихся к II типу, и в нейропиле энтеральных ганглиев морской свинки [48]. В то же время у мышей IB4 неспецифически маркировал нейроны разных типов [49]. У морской свинки в качестве маркеров IPAN выделяли также локализацию не только в ядре, но и в цитоплазме нейрон-специфичного ядерного белка (NeuN) [50]. У мыши IPAN также экспрессировали цитоскелетный белок адвиллин [15].

Таблица 1. Локализация основных иммуногистохимических маркеров IPAN у животных разных видов

Table 1. Localization of the main immunohistochemical markers of IPAN in different animal species

	Мышь	Крыса	Морская свинка	Свинья	Человек
ХАТ	+ [13, 14, 22, 31–33]	+ [13, 14, 35, 41]	+ [13, 14, 42]	+ [13, 14, 37, 38]	+ [13, 14, 25]
NF-M	+ (кроме подслизистого сплетения) [22, 29, 30]	+ [35, 41]	– [13, 48]	± [27]	– [24–26]
NF-H	– [22]	– [35, 41]	+ [13, 48]	+ [27]	+ [24–26]
CGRP	+ [15, 22, 31–33]	+ [35, 41]	+ [36]	+ [37, 38]	± [25, 52]
Нейромедин U	+ [29, 30, 51, 52]	+ [51]	+ [51]	+ [51]	+ [51, 52]
Кальбиндин	+ [22]	+ [35, 39–41]	+ [42, 43]	+ [37, 38]	± [44]
Кальретиин	+ [22, 45–47]	+ [35, 39–41]	– [42, 48]	± [37, 38]	+ [24]

Также было выявлено наличие в IPAN многих видов, включая и человека, нейромедина U (рис. 1) [29, 30, 51, 52]. У человека приблизительно 50–70% IPAN экспрессировали нейромедина U в тонкой кишке и только в 5–10% в толстой кишке [29, 30, 52].

Данные иммуногистохимических исследований были подтверждены транскриптомным анализом в последних работах. В частности, в тонкой кишке мыши IPAN экспрессировали гены фермента синтеза АХ–ХАТ и везикулярного транспортера АХ (*Chat* и *Slc18a3*), а также кальретинина (*Calb2*), нейромедина U (*Nmu*) и CGRP (*CGRP*). При этом ген NF-M (*Nfem*) выявлялся в 63% нейронов межмышечного сплетения тонкой кишки мыши, но не выявлялся в подслизистом [27, 28]. Также в IPAN выявлялся ген рецептора, связанного с G-белком, – *Adgrg6*, функция которого остается невыясненной [29, 30], молекулы клеточной адгезии *Cdh6* [53], актин-связывающего белка *Klhl1* (только у мышей, но не у человека) [52].

В сравнительном исследовании транскриптома мыши и человека было выявлено несколько подгрупп IPAN. В одной из них была выявлена экспрессия генов холецистокинина (*Cck*) и вазоактивного интестинального полипептида – маркеров интестинофугальных нейронов, а также нейротрофического фактора мозга (*Bdnf*) и *Piezo2* (механочувствительный ионный канал, см. далее). В другой подгруппе обнаруживалась экспрессия соматостатина (*Sst*). Отдельная популяция IPAN отличалась экспрессией гена ноггина (*Nog*) и нейромедина U (*Nmu*). Ноггин необходим для поддержания ниши кишечных стволовых клеток, и экспрессия ноггина IPAN предполагает, что он может регулировать формирование или дифференцировку стволовых клеток. Кроме того, продукция нейромедина U энтеральными IPAN активирует лимфоидные клетки врожденного иммунного ответа, подтверждая наличие цепи IPAN–иммунная система [51]. При этом IPAN экспрессируют и другие гены, которые могут опосредовать передачу сигналов с ILC (рис. 1), включая CGRP, рецептор IL-13 (*Il4ra/Il13ra1*) и IL-7 (*Il7*) [54].

Электрофизиологические характеристики

По ответам на длительный толчок деполяризующего тока все энтеральные нейроны можно разделить на два типа: первый – тип S (synaptic) и второй – тип АН (after-hyperpolarizing). Нейроны типа S имеют высокое входное сопротивление и отвечают на это раздражение длительной серией спайков, а нейроны типа АН – лишь одним или двумя спайками, которые сопровождаются сильной и длительной (4–20 с) следовой гиперполяризацией (АНР) [10, 55]. Функционально большинство IPAN относится к АН-нейронам, хотя АНР отсутствует в части нейронов [10, 14]. Однако у нейронов II типа по Догелю мыши [15], свиньи [56] и человека [57, 58] АНР часто не регистрируется, т.к. может подавляться гормонами или нейротрансмиттерами (табл. 2).

Потенциал действия IPAN сравнительно большой амплитуды, 75–110 мВ, имеет большую длительность в сравнении с S-нейронами и изгиб (горб) в нисходящей фазе. За ним обычно следуют две фазы АНР: ранняя и поздняя. АНР длится от 2 до 30 с [10, 13, 15, 53].

Потенциал действия в теле АН-нейронов вызывается двумя типами входящих токов: тетродотоксин-чувствительным Na^+ -током (I_{NaV}) и тетродотоксин-нечувствительным Ca^{2+} -током (I_{CaV}) [13, 59]. В этих нейронах также наблюдается устойчивый к тетродотоксину натриевый ток (ТТХ-R I_{Na}), однако нет никаких доказательств того, что он вносит какой-либо существенный вклад в потенциал действия в физиологических условиях [60]. Иммуногистохимическими методами было доказано наличие тетродотоксин-чувствительных натриевых каналов типов $\text{Na}_v1.2$,

Таблица 2. Электрофизиологические характеристики IPAN у животных разных видов
Table 2. Electrophysiological characteristics of IPAN in different animal species

	Мышь	Крыса	Морская свинка	Свинья	Человек
АНР	± [15, 67, 129]	+ [59]	+ [59]	± [56]	± [57, 58]
ADP	+ [129, 130]	?	+ [65, 66]	?	– [58]
I_{NaV}	+ [15, 61, 67]	+ [59]	+ [59]	+ [56]	+ [57, 58]
I_{CaV}	+ [15, 67]	+ [59]	+ [62, 63]	+ [56]	+ [57, 58]
I_A	?	?	+ [13]	?	± [58]
I_h	+ [67, 68]	+ [68]	+ [13, 68]	?	+ [58]

$Na_v1.3$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$ [58]. Тетродоксин-нечувствительный ток связан с экспрессией $Na_v1.5$ - и $Na_v1.9$ -каналов. Выделялось два типа токов: ранний инактивируемый I_{NaT} -ток и постоянный I_{NaP} -ток. I_{NaT} наблюдался во всех нейронах межмышечного сплетения, I_{NaP} — только в клетках Догеля II типа. I_{NaP} и I_{NaT} отмечались в нейронах, содержащих каналы $Na_v1.5$ и $Na_v1.9$. В нейронах, экспрессирующих только $Na_v1.5$, наблюдался исключительно I_{NaT} [61]. Следует отметить, что наиболее детально ионные токи в IPAN исследованы у грызунов, а по крупным млекопитающим, включая человека, имеется мало данных.

В присутствии тетродоксина кальциевый ток через высокопороговые каналы (HVA) является достаточным для возбуждения сомы нейрона. I_{CaV} ответственен за изгиб (горб) в фазу реполяризации потенциала действия. В теле и дендритах АН-нейронов межмышечного сплетения из кальциевых каналов в генерации потенциала действия наиболее важную роль играют R- и N-каналы [17, 62, 63]. L- и P/Q-каналы вносят значительно меньший вклад в составляющую кальциевого тока. Входящий по L- и P/Q-каналам Ca^{2+} , предположительно, инициирует выделение нейротрансмиттеров, а также может опосредовать изменение экспрессии кальциевых каналов при продолжительной стимуляции [23, 64].

Ионы кальция, входящие в клетку, вызывают появление Ca^{2+} -индуцируемой K^+ -проводимости мембраны, что и приводит к развитию следовой гиперполяризации [65], в которой наблюдаются ранняя и поздняя фазы, разделенные следовой деполяризацией (afterdepolarization, ADP). Промежуточная деполяризация вызвана входом Ca^{2+} через кальциевые каналы N-типа, значение которой не совсем ясно [66]. ADP наблюдалась у мыши и морской свинки, но отсутствовала в IPAN у человека [13, 58, 65].

Ранняя фаза следовой гиперполяризации длится 20–100 мс и сходна с гиперполяризацией, имеющейся у нейронов S кишки, нейронов ЦНС, нейронов автономных узлов. Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы представлены тремя группами: BK (большой проводимости), IK (промежуточной проводимости) и SK (малой проводимости). Ранняя АНР связана с активацией двух типов калиевых токов: токов Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов большой проводимости (BK) и тока задержанного выпрямления [16]. Поздняя АНР связана с IK-каналами (KCNN4), которые также являются потенциал-нечувствительными [67, 68].

В 80% АН-нейронов поздняя гиперполяризация запускает деполяризующий неселективный катионный ток I_h , осуществляемый посредством

гиперполяризационно-активируемых (HCN) каналов. I_h ток уменьшает амплитуду поздней АНР. В АН-нейронах мыши, крысы, морской свинки основной тип каналов, ответственных за I_h , – HCN2 [50, 69], у человека в нейронах межмышечного и подслизистого сплетений выявлены подтипы HCN2, HCN3 и HCN4 [66]. Активация I_h может вызвать следовую деполяризацию [15, 63].

В АН-нейронах также наблюдаются K^+ -токи А-типа I_A . Этот ток инактивирован при мембранном потенциале покоя у большинства нейронов, но у АН-нейронов, I_A -ток может иметь небольшую степень активации в покое [13]. Хлорные токи существуют в АН-нейронах, однако они не вносят существенный вклад в проводимость мембраны в состоянии покоя [70]. K_{ATP} -каналы также найдены в АН-нейронах [71].

Потенциал действия в теле и отростках различается. В отростках не наблюдается АНР, в отличие от тела клетки, где развивающаяся следовая гиперполяризация препятствует возникновению последующих потенциалов действия. IK-каналы, играющие важную роль в развитии АНР, имеются только в соме и начальных сегментах отростков [13].

Транскриптомный анализ продемонстрировал наличие генов ионных каналов IPAN подслизистого сплетения мыши: *SCN3A* ($Na_v1.3$), *SCN5A* ($Na_v1.5$), *SCN9A* ($Na_v1.7$), *SCN11A* ($Na_v1.9$), *CACNA1A* ($Ca_v2.1$ P/Q), *CACNA1B* ($Ca_v2.2$ N), *CACNA1E* ($Ca_v2.3$ R), *KCNQ3* (M-ток), *ANO6* (кальций-активируемый хлорный канал) (CaCC) [30]. В более раннем исследовании транскриптома межмышечного сплетения исследовалось меньшее число генов, при этом в IPAN выявлялись *KCNN3* и *KCNA2*, ответственные за SK-ток и калиевый канал подтипа $Kv1.2$ соответственно [29, 30].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СЕНСОРИКА: МЕХАНО-, ХЕМО-, ТЕРМОРЕЦЕПЦИЯ

Механорецепция

IPAN обладают механочувствительностью и участвуют в реакциях на растяжение стенки желудочно-кишечного тракта. Тем не менее они не единственные механочувствительные нейроны пищеварительной системы. 22% нейронов межмышечного сплетения подвздошной кишки мыши являются быстро адаптирующимися механочувствительными, тогда как в толстой кишке они составляют 15% [16]. В кишке морских свинок 45% культивированных нейронов межмышечного сплетения обладали механосенсорными свойствами [16, 17].

При этом механически чувствительными являются и немногочисленные нейроны I типа по Догелю, в частности в межмышечном сплетении толстой кишки морской свинки [14, 72]. Эти нейроны имеют входы, в которых отмечены быстрые синаптические потенциалы. Любопытно, что имеются существенные различия в механизмах механотрансдукции нейронов II типа по Догелю в тонкой кишке морской свинки по сравнению с нейронами I типа в толстой кишке того же вида. Например, в дистальном отделе толстой кишки морской свинки нейроны I типа в значительной степени чувствительны к растяжению и продолжают генерировать потенциалы действия, когда напряжение гладких мышц снижается или исчезает (то есть когда мышцы парализованы) [14, 69]. Напротив, в тонком кишечнике морской свинки нейроны II типа по Догелю чувствительны к изменениям мышечного напряжения, и при параличе мышц эти нейроны значительно менее чувствительны к изменениям окружной длины по сравнению с нейронами I типа [73, 74]. Почему механизмы механотрансдукции так сильно различаются между тонкой и толстой

кишкой, неясно, но это может быть связано с различным составом содержимого просвета и тем фактом, что в тонком кишечнике в основном продвигается жидкость, тогда как в дистальном отделе толстого кишечника – в основном твердые вещества [14].

При растяжении отростков клеток IPAN генерируют генераторные потенциалы и изменяют свою возбудимость [14, 66]. При этом частота генерации потенциалов действия пропорциональна деформации, приложенной к ганглию, в котором находится тело клетки [16]. Интересно, что деформация отростков IPAN вызывает возбуждение, тогда как воздействие на тела клеток ведет к торможению. Эти результаты свидетельствуют о том, что механические свойства различных частей IPAN гетерогенны [14]. IPAN имеют механочувствительные каналы [13, 14, 16, 17]. Нервные отростки могут непосредственно стимулироваться механическим воздействием или мышечным движением, т. к. мышечные волокна связаны с отростками коллагеновыми волокнами [74].

Давление на нервные отростки IPAN в межмышечном сплетении вызывает потенциалы, регистрируемые на расстоянии 0,1–0,5 мм от тела клетки [14]. Потенциалы действия сенсорных нейронов, вызванные деформацией отростков, так же, как и потенциалы действия, вызванные растяжением скелетных мышц, не изменялись при снижении содержания Ca^{2+} в наружном растворе [14, 74]. Это указывает на то, что нейроны активировались непосредственно (не синаптически), и при этом механочувствительные каналы не являются кальциевыми каналами. К тому же потенциалы действия, регистрируемые в IPAN при сокращении гладких мышц, были нечувствительны к гадолинию, который блокирует механочувствительные каналы гладких мышц [74].

IPAN генерируют потенциалы действия фазически [13, 14]. Частота разрядов пропорциональна степени растяжения. Во время поддержания растяжения стенки кишки гладкие мышцы сокращаются более или менее ритмично и IPAN дают спайки. Однако импульсация устранялась, если мышечное сокращение предотвращалось мышечными релаксантами: никардипином или изопреналином (агонист катехоламиновых β -рецепторов). Реакция нейронов на растяжение гладкой мускулатуры может быть интегральной и способна предотвращаться при применении протеолитических ферментов, разрушающих связи между мышцей и нервными отростками [66, 72].

IPAN гиперполяризуются при растяжении небольшого участка мембраны тела клетки [10, 13]. Это вызывается открытием ВК-типа Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов (KCa1.1) тела нейрона, которые являются чувствительными к деформации. Тела нейронов межмышечного сплетения деформируются при движениях мышц [19, 75]. Предполагается, что растяжение сенсорных нейронов уменьшает их возбудимость как часть защитного механизма, который ограничивает силу рефлекторного сокращения кишки [13]. Раздражение ворсинок слизистой оболочки кишки может активировать механочувствительные нейроны подслизистого сплетения, которые могут передавать возбуждение в узлы межмышечного сплетения [76].

В качестве потенциальных кандидатов на роль предполагаемых каналов, ответственных за механотрансдукцию, рассматриваются белки семейства Piezo. Трансмембранные белки Piezo1 (Fam38A) и Piezo2 (Fam38B) были идентифицированы в последнее десятилетие как механоактивируемые катионные каналы в различных эукариотических клетках [77]. Экспрессия Piezo1 была выявлена в мочевом пузыре, толстой кишке, почках, легких, коже, эндотелиальных клетках, эритроцитах и периодонтальной связке. Piezo2 определяется в мочевом пузыре, толстой кишке,

легких, а также в сенсорных нейронах тройничного нерва и нейронах спинномозговых ганглиев [77].

В единственной работе, в которой исследовалась локализация Piezo1 и Piezo2 в интрамуральных узлах кишечника при помощи иммуногистохимии, было показано, что Piezo1 экспрессируется в 15–35% нейронов межмышечного сплетения и в 50–80% клеток подслизистого сплетения тонкой и толстой кишки мыши, морской свинки и человека [78]. Piezo2 крайне редко встречался в телах энтеральных нейронов, но выявлялся в нейронах чувствительных узлов, которые играют роль в висцеральной чувствительности [78, 79]. Тем не менее исследование колокализации Piezo1 с другими маркерами показало, что Piezo1-иммунореактивные нейроны колокализовали нейрональную синтазу оксида азота, но не ХАТ, кальбиндин или CGRP, что не свойственно для IPAN [78]. Блокатор Piezo1 GsMTx4 не влиял на вызванное растяжением увеличение концентрации Ca^{2+} в нейронах тонкой и толстой кишки мыши, однако оно подавлялось неспецифическим блокатором механочувствительных каналов гадолинием [75]. При этом Piezo2-экспрессирующие энтероэндокринные клетки способны продуцировать 5-НТ в эпителии кишечника и вызывать сокращения в изолированном кишечнике при оптогенетическом воздействии на них, возможно, за счет активации IPAN [80].

Таким образом, несмотря на многочисленные доказательства роли белков семейства Piezo в механорецепции, они не могут служить маркером IPAN, и молекулярные механизмы механочувствительности IPAN требуют дальнейшего исследования.

Хемо- и терморепцепция IPAN

60% афферентных нейронов кишки возбуждаются химическими веществами, 80% реагируют на растяжение. В тонкой кишке морской свинки отмечены ответы IPAN на химические стимулы, такие как высокая концентрация K^+ , неорганические кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты, глюкоза [79] и аминокислоты в виде импульсации с частотой до 20 Гц [6, 13, 81].

Некоторые IPAN подслизистого слоя активировались вторично через IPAN межмышечного сплетения. Поскольку реакции наблюдались и после удаления межмышечного сплетения, эти нейроны могли активироваться напрямую и/или посредством антидромной передачи от секретомоторных нейронов (рис. 1). Глюкоза, короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат) и аминокислоты (L-фенилаланин) активировали 22, 6 и 7% нейронов подслизистого сплетения тонкой кишки мыши соответственно. Однако в препаратах с удаленным межмышечным сплетением ацетат и L-фенилаланин стимулировали меньше нейронов, чем в препаратах с полной толщиной слизистой оболочки, что указывает на роль IPAN межмышечного сплетения в рецепции ацетата и L-фенилаланина, но не глюкозы [6].

Ответы от тел нейронов сохранялись даже после блокирования синаптической передачи, что указывает на прямое возбуждение афферентных нейронов кишки [6, 10, 13]. Таким образом, часть IPAN тонкой кишки является полимодальной и реагирует на различные стимулы (рис. 1) [13, 23].

Эпителий слизистой отделяет нервные окончания от просвета кишки, поэтому химические вещества могут влиять на нервные волокна, только если они вызывают выделение химических посредников из эпителиальных клеток, возбуждающих нейроны, или же если химические стимуляторы распространяются через эпителий. Есть данные, свидетельствующие, что изменение химического состава содержимого

кишечника или механическое раздражение слизистой могут быть опосредованы выделением серотонина (5-НТ) [6, 82, 83]. Стимулятором продукции 5-НТ является и снижение люменального рН [13, 84-87]. Механическая стимуляция слизистой вызывает индукцию *c-fos* в афферентных нейронах подслизистого сплетения, которая блокируется антагонистами 5-НТ рецепторов: 5-НТ_{1Р}, 5-НТ₃, 5-НТ₄ [14, 82, 84]. АТФ, холецистокинин (ССК8) а также глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) могут участвовать в передаче возбуждения с энтеро-эндокринных клеток к волокнам IPAN в слизистой (рис. 1) [6, 87].

В процессах висцероцепции, в частности хемо- и терморцепции, большую роль играют каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), в частности TRPA1, TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPC [88, 89]. TRP-каналы в пищеварительной системе могут функционировать как молекулярные сенсоры химических и физических стимулов и как вторичные преобразователи активации клеток, индуцированной рецепторами, связанными с G-белками, тирозинкиназами или ионными каналами. В то время как некоторые TRP-каналы функционируют только в одном из этих качеств, другие TRP-каналы могут выполнять двойную функцию. Эта двойная роль наблюдается у TRPA1 и TRPV1, которые, с одной стороны, являются детекторами термических, химических и механических стимулов, а с другой стороны, опосредуют клеточные реакции на другие стимулы, в частности на растяжение и провоспалительные медиаторы. В IPAN обнаружены TRPA1 и TRPV1 [89, 90]. У морских свинок в холинергических нейронах межмышечного и подслизистого сплетений экспрессируется TRPC1 [91].

ИНТЕГРАТИВНАЯ РОЛЬ: СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ И МИКРОБИОТОЙ

Синаптическая передача

Быстрый возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) не возникает в IPAN грызунов, которые реагируют на кратковременную стимуляцию своих синаптических входов с частотой 10–20 Гц медленными ВПСП, а на низкочастотную (1 Гц) стимуляцию, применяемую в течение нескольких минут, – устойчивым медленным постсинаптическим возбуждением [13, 52, 92]. Длительность медленного ВПСП составляет десятки или сотни секунд. При этом все же быстрый ВПСП отмечен в IPAN у свиньи [56] и человека [58]. При регистрации быстрые ВПСП имеют низкую амплитуду [13, 93].

Тем не менее имеются данные о наличии никотиновых и пуринергических рецепторов P2X на поверхностных мембранах IPAN межмышечного сплетения в тонкой кишке морской свинки, которые, как ожидается, опосредуют быстрые синаптические ответы в IPAN [94–97]. Также применение никотина может приводит к быстрой деполяризации миэнтеральных IPAN посредством прямого действия (это происходит в присутствии тетродотоксина и в растворе с низкой концентрацией Ca²⁺ и высокой концентрацией Mg²⁺) на постсинаптические никотиновые рецепторы [97]. Поэтому остается неясным, почему ВПСП обычно не регистрируются от этих нейронов в ответ на синаптическую стимуляцию.

Среди рецепторов P2X нейроны АН-типа содержат главным образом субъединицы P2X3, P2X2 и P2X7 [95–97]. С-концевой участок рецепторов P2X2 может опосредовать перекрестное торможение между α3β4-подтипом никотиновых рецепторов и рецепторами P2X2 [98]. Эти взаимодействия могут модулировать

передачу сигналов в энтеральных синапсах, использующих АТФ и АХ в качестве котрансмиттеров, а также объяснять отсутствие ВПСР в ИРАН за счет взаимного ингибирования пурино- и никотиновых рецепторов.

Нейромедин U, высвобождаемый ИРАН, связывается с рецептором Nmur2 интестинофугальных нейронов и афферентных волокон блуждающего нерва. Нейроны, экспрессирующие подобные рецепторы, отвечают не только за рецепцию питательных веществ, но и за развитие и регуляцию пищевых предпочтений [99]. Также нейромедин U опосредует взаимодействие ИРАН и иммунных клеток [51, 54].

Транскриптомный анализ продемонстрировал наличие в ИРАН подслизистого сплетения мыши генов-рецепторов к ацетилхолину: *Chrna3*, *Chrnb4*, кодирующих $\alpha 3$ - и $\beta 4$ -субъединицы никотиновых рецепторов, *Chrm1* *Chrm2*, кодирующих M1- и M2-холинорецепторы; генов-пуринорецепторов (*Adora1*, *P2rx2*, *P2ry6*), а также адренорецепторов (*Adra2a*) [29].

Синаптическим передатчиком, вызывающим медленный ВПСР, в ИРАН является вещество P, воздействующее на тахикининовые рецепторы NT3 [100]. Тем не менее роль NT3-рецепторов в этом процессе, по крайней мере у морских свинок, остается дискуссионной [36]. АХ в чувствительных нейронах также может вызывать медленный ВПСР и через мускариновые холинорецепторы, однако в ряде клеток его амплитуда сохраняется и в присутствии мускариновых антагонистов [13]. Медленные ВПСР опосредуются различными типами метаботропных рецепторов. При этом обычно происходит закрытие K^+ -каналов и, как следствие, снижение K^+ -проводимости [101]. В ряде случаев медленный ВПСР связан с активацией хлорной проводимости [71, 100, 102]. Этот потенциал может сопровождаться генерацией спайков.

Внутриклеточные механизмы генерации медленных ВПСР связаны с активацией аденилатциклаза–протеинкиназа-А-зависимого механизма, а также пути фосфолипаза С – диацилглицерол – протеинкиназа С. Фосфолипаза-С–диацилглицерол–протеинкиназа-С-зависимый путь активируется КГРП и тахикининами, действующими через NK3-рецепторы. 5-НТ может вызывать медленный ВПСР посредством обоих вышеуказанных путей [13]. У морской свинки в ИРАН подслизистого и межмышечного сплетений была также идентифицирована цГМФ-зависимая протеинкиназа 1α (PKG 1α) [103].

Поздний медленный ВПСР наблюдается в ИРАН, длится от минут до нескольких часов и вызывается повторной низкочастотной (0,5–2 Гц) стимуляцией синаптических входов [89, 99, 104]. При этом увеличивается возбудимость тела клетки, облегчающая последующую импульсацию, входное сопротивление может двукратно увеличиваться. Однако спонтанные потенциалы действия редки, и быстрые ВПСР не отмечаются на фоне повышенной возбудимости, вызванной поздним медленным ВПСР. В работе на основе математического моделирования было показано, что длительная составляющая медленной синаптической деполяризации подавляла генерацию потенциалов действия, вызванную быстрыми ВПСР, несмотря на то, что устойчивая деполяризация была очень близка к мембранному потенциалу, необходимому для запуска потенциалов действия в состоянии покоя [101].

Поздний медленный ВПСР сопровождается ингибированием K^+ -токов и подавлением АНР. Токи I_h , активируемые при гиперполяризации, могут быть увеличены при возникновении позднего медленного ВПСР [105]. Не совсем понятно, с каким нейротрансмиттером связано развитие позднего медленного ВПСР. Первоначальное предположение о роли тахикининов в развитии этого типа ответов не подтвердилось, т. к. поздний медленный ВПСР сохранялся и после блокады NK1- и NK3-рецепторов [100].

Взаимодействие с иммунными клетками и микробиотой

IPAN могут образовывать сложную сеть, взаимодействуя с энтеральными глиальными клетками, иммунными клетками и кишечной микробиотой посредством высвобождения нейропептидов, таких как тахикинины (например, вещество P) и CGRP [9, 11, 106–108]. CGRP, высвобождаемый из IPAN, напрямую активирует бокаловидные клетки, усиливая секрецию слизи и тем самым укрепляя кишечный барьер [109].

Локальная связь между энтероэндокринными клетками и IPAN осуществляется прямым путем (через нейроподы, псевдоподобные базальные цитоплазматические отростки), а также косвенно через секретлируемые пептиды [110]. Обнаружены синаптические контакты между энтероэндокринными клетками и IPAN, а также между энтероэндокринными клетками и глией [111–113]. Метаболиты, продуцируемые микробиотой (например, короткоцепочечные жирные кислоты), модулируют возбудимость нейронов [108, 114]. Питательные вещества, поступающие в просвет кишечника (например, короткоцепочечные жирные кислоты), и метаболиты, образующиеся в результате жизнедеятельности патогенов, активируют IPAN через каналы TRPA1 и рецепторы TACR1 (NK1R, рецептор нейрокина-1), усиливая холинергическую сигнализацию и тем самым усиливая моторику кишечника [115, 116]. Было отмечено, что IPAN межмышечного сплетения тощей кишки становятся относительно невозбудимыми у мышей, выращенных в стерильных условиях. IPAN экспрессируют толл-подобные рецепторы, включая TLR2, TLR3, TLR4 и TLR7, которые позволяют обнаруживать микробные патоген-ассоциированные паттерны [117, 118].

Пробиотические виды *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) и *Bacteroides fragilis* способствуют повышению возбудимости IPAN, однако вид *Bacteroides longum* оказывает противоположный эффект [108]. *Lactobacillus reuteri* повышала возбудимость IPAN межмышечного сплетения толстой кишки за счет снижения гиперполяризующих калиевых токов, опосредованных через Ca^{2+} -активируемые K^{+} -каналы [117]. Люминальное воздействие *L. rhamnosus* и *Bacteroides fragilis* на эпителий вызывало реакции в IPAN межмышечного сплетения через нескольких секунд и способствовало повышению возбудимости нейронов в течение нескольких минут. При этом активация IPAN опосредовалась бактериальным полисахаридом А. Короткий латентный период ортодромных потенциалов действия предполагает, что ответы IPAN представляют собой непосредственные сенсорные спайки, проводимые по отросткам, распространяющимся в слизистую. IPAN также получали синаптические входы от локальных цепей IPAN, поскольку регистрировались также вторичные возбуждающие постсинаптические потенциалы [117]. Было показано, что бактерия *Clostridium ramosum* негативно регулирует экспрессию вещества P в кишечнике, одновременно индуцируя дифференцировку регуляторных T-клеток $ROR\gamma^{+}$ Treg в толстой кишке [107, 119, 120].

ПЛАСТИЧНОСТЬ: ОНТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Возрастные изменения IPAN

АХ в энтеральных нейронах у мыши выявляется на 10–12-е сутки эмбрионального развития (стадии E10–E12), а ХАТ – на стадии E10.5 [120]. Процентное содержание ХАТ-иммунореактивных нейронов эквивалентно уровням взрослых в тонкой кишке на стадии E13.5 и проксимальном отделе толстой кишки – к моменту

рождения. В дальнейшем доля ХАТ остается относительно постоянной на протяжении всего развития, несмотря на резкие изменения в плотности нейронов в кишечнике [121]. У крысы ХАТ-иммунореактивные нейроны в межмышечном сплетении обнаружены на стадии E18, однако более ранние возрастные группы не исследовались [122]. Во взрослой кишке несколько подтипов нейронов являются холинергическими, включая возбуждающие двигательные нейроны, несколько типов интернейронов и IPAN. В настоящее время до сих пор неизвестно, принадлежат ли первые холинергические нейроны к определенному подтипу, включая IPAN.

В тонкой кишке мыши NF-M и CGRP выявлялись на стадиях E12.5–E13.5, а кальретинин – к моменту рождения [123]. В двенадцатиперстной кишке у новорожденных крыс процент кальретинин-иммунопозитивных нейронов в межмышечном сплетении небольшой и не превышает 28%, но заметно увеличивается в первые 10 суток жизни, до 72%, затем снижается до 50% у 20-суточных и далее достоверно не изменяется, в том числе и у старых животных. В подслизистом сплетении процент кальретинин-иммунопозитивных нейронов увеличивается от 56% у 10-суточной крысы до 81% в возрасте 2-х месяцев [39, 124].

С возрастом функциональные свойства нейронов автономной нервной системы изменяются [55, 125]. Многие ионные каналы, включая Cl^- , Ca^{2+} , K^+ и Na^+ , уже экспрессируются энтеральными клетками на стадии E11.5, и наблюдается увеличение экспрессии многочисленных генов ионных каналов в период между E11.5 и E14.5 [126].

Электрические ответы нейронов кишки у мыши в ответ на деполяризующий ток длительностью 1 мс регистрировались на стадии E11.5. В зависимости от характера ответа выделялись «активные» и «неактивные» клетки. В неактивных клетках (19% на стадии E11.5; 7% на стадии E12.5) не происходило активное увеличение потенциала мембраны в ответ на деполяризующий ток, и потенциал затем пассивно уменьшался. Такого рода нейроны не выявлялись у новорожденных и взрослых животных. Активные клетки, дававшие активный ответ при стимуляции, разделялись на ГПД-клетки, в которых наблюдался «градуальный потенциал действия» (ГПД небольшой непостоянной амплитуды и с низкой скоростью нарастания 20 мВ/мс), и клетки с классическим потенциалом действия, возникавшим по закону «все или ничего». ГПД-клетки также выявлялись только в эмбриональном периоде. Классический потенциал действия регистрировался в 29% нейронов стадии E11.5, у 43% – стадии E12.5 и 100% – у новорожденных и взрослых. Спайк у ГПД-клеток был связан с входом Na^+ - и Ca^{2+} -токов [126, 127].

Пассивные свойства мембран клеток, способных к активным ответам, изменялись с возрастом. Емкость мембраны была низкой у нейронов на стадиях E11.5 и E12.5, увеличилась у новорожденных и у взрослых. Мембранный потенциал покоя был значительно более деполяризован у нейронов стадии E11.5 по сравнению с новорожденными и взрослыми. При потенциале покоя входное сопротивление было самым высоким на стадии E11.5 и значительно уменьшалось в процессе развития. Постоянные времени мембраны были значительно выше на стадиях E11.5 и E12.5, чем у взрослых нейронов [126].

Амплитуды потенциалов действия на стадиях E11.5 и E12.5 были значительно меньше, чем у новорожденных и взрослых. Половины длительности потенциалов действия на стадии E11.5 были наибольшими, однако между E12.5 и более взрослыми различий уже по этому показателю не было. Максимальная скорость нарастания потенциалов действия была также значительно ниже для стадий E11.5 и E12.5, чем

для более взрослых. Амплитуда быстрой следовой гиперполяризации была меньше на стадии E11.5, чем на E12.5 и у новорожденных [126].

Большинство клеток на стадии E11.5 разряжались только одним потенциалом действия в начале 500 мс деполяризации, часть клеток проявляла тонические свойства. На стадии E12.5 и у новорожденных большинство нейронов уже было с тоническими свойствами. На стадиях E11.5 и E12.5 нейроны с одиночной импульсацией по характеристикам потенциала действия были незрелыми [127].

В интрамуральных узлах межмышечного сплетения двенадцатиперстной кишки новорожденных мышей морфологически определялись нейроны I и II типа по Догелю и соответствующие им S- и АН-нейроны. Однако электрофизиологические характеристики нейронов новорожденных и 10-суточных мышей существенно отличались от взрослых. Мембранный потенциал возрастал в онтогенезе в АН-нейронах и достоверно не менялся в S-нейронах. В обоих типах нейронов наблюдалось возрастное снижение входного сопротивления, что, вероятно, связано с увеличением размеров клеток. В АН-нейронах новорожденных АНР была слабо выраженной, что объяснялось наличием увеличенной ADP, которая маскировала АНР. У новорожденных и 10-суточных животных ADP была более заметной по сравнению со взрослыми. У 10-суточных мышей ADP устранялась блокатором Ca^{2+} -каналов хлоридом кадмия. Медленные ВПСР регистрировались лишь от отдельных нейронов 10-суточных мышей и отсутствовали у новорожденных [128].

Передача возбуждения с энтероэндокринных клеток к IPAN в слизистой оболочке тонкой кишки мыши посредством 5-НТ отсутствует в пренатальном периоде. К моменту рождения наблюдаются лишь единичные IPAN, реагирующие на 5-НТ, однако их количество заметно возрастает на 7-е сутки после рождения [129].

Нейрофизиологические характеристики IPAN старых мышей отличались от характеристик у молодых. IPAN старых мышей менее возбудимы по сравнению с молодыми. У IPAN старых мышей потенциал покоя мембраны был гиперполяризован на 24% по сравнению с молодыми. При этом у старых животных также входное сопротивление было ниже на 35%, а проводимость утечки выше на 76%. Что касается активных характеристик мембраны, у IPAN старых мышей отмечалось большее значение реобазы, меньшее количество потенциалов действия, генерируемых при интенсивности стимула в две реобазы, и большая амплитуда и длительность АНР. Запись активности отдельных нейронов показала, что у молодых мышей наблюдалась большая частота спайков, чем у старых мышей [130].

Изменения возбудимости IPAN при патологии

Микробиота кишечника влияет на электрофизиологические свойства IPAN [6]. Возбудимость нейронов была снижена у мышей, выращенных в стерильных условиях, по сравнению с контрольными мышами, свободными от специфических патогенов, и обычными мышами, выращенными в стерильных условиях, о чем свидетельствует уменьшение количества потенциалов действия, генерируемых при двукратном пороговом значении стимула. Длительность медленной АНР увеличивалась у мышей, выращенных в стерильных условиях, хотя лежащий в основе механизм неясен [131, 132].

В то время как недостаток микробиоты снижает возбудимость IPAN, общей характеристикой воспаления кишечника и инфекциями, вызванными бактериями, вирусами, паразитами, токсинами или пищевыми аллергенами, является то, что нейроны становятся гипервозбудимыми [6, 133, 134]. IPAN возбуждаются

воспалительными медиаторами: гистамином, простагландинами, лейкотриенами, интерлейкинами и 5-НТ. Каждый из них ингибирует ток АНР, $I_{\text{АНР}}$, вызывая тем самым повышение соматической возбудимости, и в большинстве случаев они деполяризуют мембранный потенциал и увеличивают входное сопротивление. Механизмы, приводящие к снижению $I_{\text{АНР}}$, различаются в зависимости от медиатора [13]. Также было отмечено усиление катионного тока, активируемого гиперполяризацией (I_h) [135].

Холерный токсин, выделяемый бактерией *Vibrio cholerae*, вызывающей диарею, индуцирует гипервозбудимость IPAN межмышечного сплетения через тахикинины и рецепторы NK3 [62, 135]. Повышение уровня цАМФ может также быть результатом высвобождения других факторов, действующих через аденилатциклазу, включая воспалительные и иммунные медиаторы, например гистамин и простагландины. Например, устойчивая гипервозбудимость IPAN после заражения желудочно-кишечным паразитом *Trichinella spiralis* была связана и с высвобождением гистамина [136], и с активацией цАМФ- и протеинкиназы А-опосредованного сигналинга [138]. Аналогично у морских свинок, сенсibilизированных употреблением молока, гипервозбудимость IPAN в подслизистом слое толстой кишки была связана с высвобождением гистамина из тучных клеток слизистой оболочки, воздействующих на рецепторы H2, которые связаны с протеинкиназой А [138]. Активация H2-гистаминовых рецепторов, вероятно, подавляет ток типа I_A , который, как известно, модулирует частоту разрядов нейронов. Таким образом, блокада I_A в IPAN может привести к увеличению частоты потенциалов действия и способствовать как деполяризации, так и увеличению входного сопротивления. Дополнительным эффектом гистамина является активация хлорной проводимости, что приводит к деполяризации нейрона. Снижение поступления Ca^{2+} и увеличение I_h могут способствовать уменьшению амплитуды и длительности позднего АНР [22]. В модели воспаления, индуцируемого TNBS (2,4,6-тринитробензолсульфоновая кислота), имеются доказательства участия простагландина E2 (PGE2), поскольку ингибирование циклооксигеназы Cox-2 предотвращает гипервозбудимость IPAN [139]. Интерлейкины ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также лейкотриены C4, D4 и E4 могут прямо, а также косвенно, посредством стимуляции продукции PGE2, возбуждать IPAN [140, 141].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IPAN отличаются от классических афферентных нейронов полимодальностью, а также наличием синаптических контактов с другими нейронами, что позволяет отнести их к классу афферентных нейронов с афферентной функцией, а также к интернейронам. Они образуют самоподдерживающиеся сети и синапсы с интернейронами и двигательными нейронами, являясь ключевыми нейронами внутренних рефлекторных путей, контролирующими моторику, движение жидкости через эпителий и местный кровоток в кишечнике. IPAN реагируют на физиологически адекватные механические стимулы и на химические компоненты просвета кишечника, а также модулируют деятельность клеток иммунной системы. Изменение химического состава содержимого кишечника или механическое раздражение слизистой могут быть опосредованы выделением 5-НТ и АТФ, а также ряда гормонов, воспринимаемых IPAN. Несмотря на большое число исследований по механорецепции IPAN, особенности ионных каналов, вовлеченных в этот процесс, требуют дальнейшего изучения.

IPAN имеют морфологию II типа по Догелю. Несмотря на попытки идентифицировать специфические маркеры для IPAN, выявить подходящие для всех видов млекопитающих и отделов желудочно-кишечного тракта не представляется возможным. Тем не менее предполагается, что IPAN являются холинергическими, а также могут содержать нейрофиламенты, кальций-связывающие белки кальбиндин, кальретинин, а также пептиды нейромедин U и CGRP. У грызунов нейрофиламенты в IPAN представлены NF-M, у крупных млекопитающих и человека – NF-H.

IPAN могут быть идентифицированы электрофизиологически по наличию компонента кальциевого тока в потенциале действия, устойчивого к ТТХ Na^+ -тока, гиперполяризационно-активируемого катионного тока (I_h) и выраженного АНР (который наблюдается у грызунов, но отсутствует у крупных млекопитающих). В отличие от классических сенсорных нейронов, активность IPAN синаптически модулируется. Особенностью IPAN грызунов является отсутствие быстрых ВПСП и наличие медленных ВПСП. Поздний АНР и токи I_h могут модулироваться синаптически и воспалительными медиаторами через каскады вторичных мессенджеров, вызывая долговременное повышение возбудимости нейронов. Различия в электрофизиологических характеристиках IPAN у грызунов и крупных животных могут быть связаны с особенностями пищеварения и метаболизма: у грызунов с коротким кишечником и высокой скоростью метаболических процессов АНР обеспечивает меньшую частоту импульсации и более тонкую регуляцию сенсорного входа, тогда как для крупных млекопитающих с длинным пищеварительным трактом требуется более быстрая передача сигналов для координации перистальтики.

Таким образом, исследование нейрохимических, функциональных, транскриптомных особенностей IPAN, а также их изменений при патологии и в процессе возрастного развития представляет большой интерес для физиологии и патологии пищеварительного тракта, а также открывает перспективу использования этих клеток в качестве возможных терапевтических мишеней для лечения функциональных расстройств кишечника. Существенный прогресс в понимании функций IPAN может быть достигнут путем идентификации специфических маркеров, расшифровки молекулярной основы механочувствительности, а также разработки фармакологических агентов для таргетного воздействия при патологиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Черниговский В.Н. *Интероцепция*. Л.: Наука, 1985.
2. Berntson G.G., Khalsa S.S. Neural Circuits of Interoception. *Trends Neurosci.* 2021. Vol. 44. No. 1. Pp. 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.09.011>
3. Маслюков П.М., Порсева В.В., Корзина М.Б. и др. Нейрохимические особенности сенсорных нейронов в онтогенезе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013. Т. 99. № 7. С. 777–792.
4. Mei Y., Zhou B.L., Zhong D. et al. From sensation to regulation: the diverse functions of peripheral sensory nervous system. *Front. Immunol.* 2025. Vol. 16. 1575917. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1575917>
5. Spencer N.J., Hibberd T.J., Hu H. Gut-brain communication: types of sensory nerves and mechanisms of activation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2025. Vol. 23. No. 2. Pp. 145–165. <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01132-1>

6. Fung C., Venneman T., Holland A.M. et al. Nutrients activate distinct patterns of small-intestinal enteric neurons. *Nature*. 2025. Vol. 644. No. 8078. Pp. 1069–1077. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09228-z>
7. Sharkey K.A., Mawe G.M. The enteric nervous system. *Physiol. Rev.* 2023. Vol. 103. No. 2. Pp. 1487–1564. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022>
8. Nozdrachev A.D. A brief history of Russian research on the autonomic nervous system. *Anat. Rec.* 2023. Vol. 306. No. 9. Pp. 2230–2248. <https://doi.org/10.1002/ar.24944>
9. Sun N., Cao L.S., Xia W.Y. et al. Gut sensory neurons as regulators of neuro-immune-microbial interactions: from molecular mechanisms to precision therapy for IBD/IBS. *J. Neuroinflammat.* 2025. Vol. 22. No. 1. 172. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03500-9>
10. Furness J.B. *The enteric nervous system*. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.
11. Delvalle N.M., Dharshika C., Morales-Soto W. et al. Communication between enteric neurons, glia, and nociceptors underlies the effects of tachykinins on neuroinflammation. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 6. No. 3. Pp. 321–344. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.05.009>
12. Valdetaro L., Ricciardi M.C., Almeida P.P. et al. The enteric nervous system as a mediator of microbiota-gut-brain interactions in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2026. Vol. 170. No. 1. e70339. <https://doi.org/10.1111/jnc.70339>
13. Furness J.B., Jones C., Nurgali K. et al. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. *Prog. Neurobiol.* 2004. Vol. 72. No. 2. Pp. 143–164. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2003.12.004>
14. Spencer N.J., Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 17. No. 6. Pp. 338–351. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0271-2>
15. Melo C.G.S., Nicolai E.N., Alcaino C. et al. Identification of intrinsic primary afferent neurons in mouse jejunum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020. Vol. 32. No. 12. e13989. <https://doi.org/10.1111/nmo.13989>
16. Mazzuoli G., Schemann M. Mechanosensitive enteric neurons in the myenteric plexus of the mouse intestine. *PLoS One*. 2012. Vol. 7. No. 7. e39887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039887>
17. Mazzuoli-Weber G., Schemann M. Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. Vol. 9. 408. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00408>
18. Song Z.M., Brookes S.J., Costa M. All calbindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurosci. Lett.* 1994. Vol. 180. No. 2. Pp. 219–222. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90524-x](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90524-x)
19. Brookes S.J. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. *Anat. Rec.* 2001. Vol. 262. No. 1. Pp. 58–70. [https://doi.org/10.1002/1097-0185\(20010101\)262:1<58::AID-AR1011>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0185(20010101)262:1<58::AID-AR1011>3.0.CO;2-V)
20. Hens J., Schrödl F., Brehmer A. et al. Mucosal projections of enteric neurons in the porcine small intestine. *J. Comp. Neurol.* 2000. Vol. 421. No. 3. Pp. 429–436. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000605\)421:3<429::AID-CNE10>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000605)421:3<429::AID-CNE10>3.0.CO;2-9)

21. Hens J., Vanderwinden J.M., De Laet M.H. et al. Morphological and neurochemical identification of enteric neurones with mucosal projections in the human small intestine. *J. Neurochem.* 2001. Vol. 76. No. 2. Pp. 464–471. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00032.x>
22. Qu Z.D., Thacker M., Castelucci P. et al. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine. *Cell Tissue Res.* 2008. Vol. 334. No. 2. Pp. 147–161. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0684-7>
23. Bertrand P.P., Kunze W.A., Bornstein J.C. et al. Electrical mapping of the projections of intrinsic primary afferent neurones to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 1998. Vol. 10. No. 6. Pp. 533–541. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.1998.00128.x>
24. Weidmann S., Schrödl F., Neuhuber W. et al. Quantitative estimation of putative primary afferent neurons in the myenteric plexus of human small intestine. *Histochem. Cell Biol.* 2007. Vol. 128. No. 5. Pp. 399–407. <https://doi.org/10.1007/s00418-007-0335-1>
25. Brehmer A. Classification of human enteric neurons. *Histochem. Cell Biol.* 2021. Vol. 156. No. 2. Pp. 95–108. <https://doi.org/10.1007/s00418-021-02002-y>
26. Anetsberger D., Kurten S., Jabari S. et al. Morphological and immunohistochemical characterization of human intrinsic gastric neurons. *Cells Tissues Organs.* 2018. Vol. 206. No. 4–5. Pp. 183–195. <https://doi.org/10.1159/000500566>
27. Brehmer A., Schrödl F., Neuhuber W. Morphological phenotyping of enteric neurons using neurofilament immunohistochemistry renders chemical phenotyping more precise in porcine ileum. *Histochem. Cell Biol.* 2002. Vol. 117. No. 3. Pp. 257–263. <https://doi.org/10.1007/s00418-001-0373-z>
28. Chiochetti R., Grandis A., Bombardi C. et al. Extrinsic and intrinsic sources of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the lamb ileum: a morphometric and neurochemical investigation. *Cell Tissue Res.* 2006. Vol. 323. No. 2. Pp. 183–196. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-0075-2>
29. Morarach K., Mikhailova A., Knoflach V. et al. Diversification of molecularly defined myenteric neuron classes revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat. Neurosci.* 2021. Vol. 24. No. 1. Pp. 34–46. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00736-x>
30. Li W., Morarach K., Liu Z. et al. The transcriptomes, connections and development of submucosal neuron classes in the mouse small intestine. *Nat. Neurosci.* 2025. Vol. 28. No. 6. Pp. 1146–1159. <https://doi.org/10.1038/s41593-025-01962-x>
31. Hibberd T.J., Yew W.P., Dodds K.N. et al. Quantification of CGRP-immunoreactive myenteric neurons in mouse colon. *J. Comp. Neurol.* 2022. Vol. 530. No. 18. Pp. 3209–3225. <https://doi.org/10.1002/cne.25403>
32. Smolilo D.J., Hibberd T.J., Costa M. et al. Intrinsic sensory neurons provide direct input to motor neurons and interneurons in mouse distal colon via varicose baskets. *J. Comp. Neurol.* 2020. Vol. 528. No. 12. Pp. 2033–2043. <https://doi.org/10.1002/cne.24872>
33. Parathan P., Wang Y., Leembruggen A.J. et al. The enteric nervous system undergoes significant chemical and synaptic maturation during adolescence in mice. *Dev. Biol.* 2020. Vol. 458. No. 1. Pp. 75–87. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2019.10.011>

34. Ma J., Nguyen D., Madas J. et al. Organization and morphology of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive axons in the whole mouse stomach. *J. Comp. Neurol.* 2023. Vol. 531. No. 16. Pp. 1608–1632. <https://doi.org/10.1002/cne.25519>
35. Mitsui R. Characterisation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons in the myenteric plexus of rat colon. *Cell Tissue Res.* 2009. Vol. 337. No. 1. Pp. 37–43. <https://doi.org/10.1007/s00441-009-0798-6>
36. Hibberd T.J., Costa M., Smolilo D.J. et al. Mechanisms underlying initiation of propulsion in guinea pig distal colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2022. Vol. 323. No. 2. Pp. G71–G87. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00055.2022>
37. Makowska K., Gonkowski S. The influence of inflammation and nerve damage on the neurochemical characterization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive (CGRP-LI) neurons in the enteric nervous system of the porcine descending colon. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 2. 548. <https://doi.org/10.3390/ijms19020548>
38. Makowska K., Obremski K., Zielonka L. et al. The influence of low doses of zearalenone and T-2 toxin on calcitonin gene related peptide-like immunoreactive (CGRP-LI) neurons in the ENS of the porcine descending colon. *Toxins.* 2017. Vol. 9. No. 3. 98. <https://doi.org/10.3390/toxins9030098>
39. Masliukov P.M., Moiseev K., Budnik A.F. et al. Development of calbindin- and calcitonin-immunopositive neurons in the enteric ganglia of rats. *Cell Mol. Neurobiol.* 2017. Vol. 37. No. 7. Pp. 1257–1267. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0457-x>
40. Маслюков П.М., Ноздрачёв А.Д., Емануйлов А.И. Возрастные особенности экспрессии кальций-связывающих белков в нейронах ганглиев автономной нервной системы. *Успехи геронтологии.* 2016. Т. 29. № 2. С. 247–253.
41. Sayegh A.I., Ritter R.C. Morphology and distribution of nitric oxide synthase-, neurokinin-1 receptor-, calcitonin-, calbindin-, and neurofilament-M-immunoreactive neurons in the myenteric and submucosal plexuses of the rat small intestine. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2003. Vol. 271. No. 1. Pp. 209–216. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10024>
42. Smolilo D.J., Costa M., Hibberd T.J. et al. Morphological evidence for novel enteric neuronal circuitry in guinea pig distal colon. *J. Comp. Neurol.* 2018. Vol. 526. No. 10. Pp. 1662–1672. <https://doi.org/10.1002/cne.24436>
43. Smolilo D.J., Costa M., Hibberd T.J. et al. Distribution, projections, and association with calbindin baskets of motor neurons, interneurons, and sensory neurons in guinea-pig distal colon. *J. Comp. Neurol.* 2019. Vol. 527. No. 6. Pp. 1140–1158. <https://doi.org/10.1002/cne.24594>
44. Zetzmann K., Strehl J., Geppert C. et al. Calbindin D28k-immunoreactivity in human enteric neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 1. 194. <https://doi.org/10.3390/ijms19010194>
45. Spencer N.J., Travis L., Hibberd T. et al. Effects of optogenetic activation of the enteric nervous system on gastrointestinal motility in mouse small intestine. *Auton. Neurosci.* 2020. Vol. 229. 102733. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102733>
46. Hibberd T.J., Feng J., Luo J. et al. Optogenetic induction of colonic motility in mice. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155. No. 2. Pp. 514–528.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.029>

47. Spencer N.J., Hibberd T., Feng J. et al. Optogenetic control of the enteric nervous system and gastrointestinal transit. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 13. No. 4. Pp. 281–284. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1581061>
48. Hind A., Migliori M., Thacker M. et al. Primary afferent neurons intrinsic to the guinea-pig intestine, like primary afferent neurons of spinal and cranial sensory ganglia, bind the lectin, IB4. *Cell Tissue Res.* 2005. Vol. 321. No. 2. Pp. 151–157. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-1129-1>
49. Thacker M., Zhang F.L., Jungnickel S.R. et al. Binding of isolectin IB4 to neurons of the mouse enteric nervous system. *J. Mol. Histol.* 2006. Vol. 37. No. 1–2. Pp. 61–68. <https://doi.org/10.1007/s10735-006-9033-x>
50. Van Nassauw L., Wu M., De Jonge F. et al. Cytoplasmic, but not nuclear, expression of the neuronal nuclei (NeuN) antibody is an exclusive feature of Dogiel type II neurons in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Histochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 124. No. 5. Pp. 369–377. <https://doi.org/10.1007/s00418-005-0019-7>
51. Ye Y., Liang Z., Xue L. Neuromedin U: potential roles in immunity and inflammation. *Immunology.* 2021. Vol. 162. No. 1. Pp. 17–29. <https://doi.org/10.1111/imm.13257>
52. May-Zhang A.A., Tycksen E., Southard-Smith A.N. et al. Combinatorial transcriptional profiling of mouse and human enteric neurons identifies shared and disparate subtypes in situ. *Gastroenterology.* 2021. Vol. 160. No. 3. Pp. 755–770.e26. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.032>
53. Gomez-Frittelli J., Devienne G.F., Travis L. et al. Synaptic cell adhesion molecule Cdh6 identifies a class of sensory neurons with novel functions in colonic motility. *eLife.* 2025. Vol. 13. RP101043. <https://doi.org/10.7554/eLife.101043>
54. Drokhyansky E., Smillie C.S., Wittenberghe N.V. et al. The human and mouse enteric nervous system at single-cell resolution. *Cell.* 2020. Vol. 182. Pp. 1606–1622.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.003>
55. Masliukov P.M., Salnikov E.V., Porseva V.V. Functional features of sympathetic ganglionic neurons during postnatal ontogenesis in health and disease. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2025. Vol. 61. Pp. 971–989. <https://doi.org/10.1134/S0022093025040039>
56. Cornelissen W., De Laet A., Kroese A.B. et al. Electrophysiological features of morphological Dogiel type II neurons in the myenteric plexus of pig small intestine. *J. Neurophysiol.* 2000. Vol. 84. No. 1. Pp. 102–111. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.102>
57. Carbone S.E., Jovanovska V., Brookes S.J. et al. Electrophysiological and morphological changes in colonic myenteric neurons from chemotherapy-treated patients: a pilot study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016. Vol. 28. No. 7. Pp. 975–984. <https://doi.org/10.1111/nmo.12795>
58. Yew W.P., Humenick A., Chen B.N. et al. Electrophysiological and morphological features of myenteric neurons of human colon revealed by intracellular recording and dye fills. *Neurogastroenterol. Motil.* 2023. Vol. 35. No. 4. e14538. <https://doi.org/10.1111/nmo.14538>
59. Rugiero F., Mistry M., Sage D. et al. Selective expression of a persistent tetrodotoxin-resistant Na⁺ current and Na_v1.9 subunit in myenteric sensory neurons. *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. No. 7. Pp. 2715–2725. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-07-02715.2003>

60. Bartoo A.C., Sprunger L.K., Schneider D.A. Expression and distribution of TTX-sensitive sodium channel alpha subunits in the enteric nervous system. *J. Comp. Neurol.* 2005. Vol. 486. No. 2. Pp. 117–131. <https://doi.org/10.1002/cne.20541>
61. Osorio N., Korogod S., Delmas P. Specialized functions of $\text{Na}_v1.5$ and $\text{Na}_v1.9$ channels in electrogenesis of myenteric neurons in intact mouse ganglia. *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. No. 15. Pp. 5233–5244. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0057-14.2014>
62. Needham K., Bron R., Hunne B. et al. Identification of subunits of voltage-gated calcium channels and actions of pregabalin on intrinsic primary afferent neurons in the guinea-pig ileum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010. Vol. 22. No. 10. Pp. e301–e308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01567.x>
63. Koussoulas K., Gwynne R.M., Foong J.P.P. et al. Cholera toxin induces sustained hyperexcitability in myenteric, but not submucosal, AH neurons in guinea pig jejunum. *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. 254. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00254>
64. Reis H.J., Biscaro F.V., Gomez M.V. et al. Depolarization-evoked GABA release from myenteric plexus is partially coupled to L-, N-, and P/Q-type calcium channels. *Cell Mol. Neurobiol.* 2002. Vol. 22. No. 5–6. Pp. 805–811. <https://doi.org/10.1023/a:1021821427540>
65. Vogalis F., Harvey J.R., Lohman R.J. et al. Action potential afterdepolarization mediated by a Ca^{2+} -activated cation conductance in myenteric AH neurons. *Neuroscience.* 2002. Vol. 115. No. 2. Pp. 375–393. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00410-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00410-4)
66. Vogalis F., Harvey J.R., Furness J.B. TEA- and apamin-resistant K(Ca) channels in guinea-pig myenteric neurons: slow AHP channels. *J. Physiol.* 2002. Vol. 538. Pt 2. Pp. 421–433. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.012952>
67. Mao Y., Wang B., Kunze W. Characterization of myenteric sensory neurons in the mouse small intestine. *J. Neurophysiol.* 2006. Vol. 96. No. 3. Pp. 998–1010. <https://doi.org/10.1152/jn.00204.2006>
68. Xiao J., Nguyen T.V., Ngui K. et al. Molecular and functional analysis of hyperpolarisation-activated nucleotide-gated (HCN) channels in the enteric nervous system. *Neuroscience.* 2004. Vol. 129. No. 3. Pp. 603–614. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.027>
69. O'Donnell A.M., Coyle D., Puri P. Decreased expression of hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated channel 3 in Hirschsprung's disease. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. No. 18. Pp. 5635–5640. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5635>
70. Starodub A.M., Wood J.D. A-type potassium current in myenteric neurons from guinea-pig small intestine. *Neuroscience.* 2000. Vol. 99. No. 2. Pp. 389–396. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00196-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00196-2)
71. Liu M., Seino S., Kirchgessner A.L. Identification and characterization of glucoreponsive neurons in the enteric nervous system. *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19. No. 23. Pp. 10305–10317. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-23-10305.1999>
72. Spencer N.J., Smith T.K. Mechanosensory S-neurons rather than AH-neurons appear to generate a rhythmic motor pattern in guinea-pig distal colon. *J. Physiol.* 2004. Vol. 558. Pt 2. Pp. 577–596. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063586>

73. Kunze W.A., Furness J.B., Bertrand P.P. et al. Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch. *J. Physiol.* 1998. Vol. 506. Pt 3. Pp. 827–842. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.827bv.x>
74. Kunze W.A., Clerc N., Bertrand P.P. et al. Contractile activity in intestinal muscle evokes action potential discharge in guinea-pig myenteric neurons. *J. Physiol.* 1999. Vol. 517. Pt 2. Pp. 547–561. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0547t.x>
75. Cavin J.B., Wongkrasant P., Glover J.B. et al. Intestinal distension orchestrates neuronal activity in the enteric nervous system of adult mice. *J. Physiol.* 2023. Vol. 601. No. 7. Pp. 1183–1206. <https://doi.org/10.1113/JP284171>
76. Song Z.M., Costa M., Brookes S.J. Projections of submucous neurons to the myenteric plexus in the guinea pig small intestine. *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 399. No. 2. Pp. 255–268. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980921\)399:2<255::aid-cne8>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980921)399:2<255::aid-cne8>3.0.co;2-#)
77. Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2024. Vol. 25. No. 11. Pp. 886–903. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00773-5>
78. Mazzuoli-Weber G., Kugler E.M., Bühler C.I. et al. Piezo proteins: incidence and abundance in the enteric nervous system. Is there a link with mechanosensitivity? *Cell Tissue Res.* 2019. Vol. 375. No. 3. Pp. 605–618. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2926-7>
79. Servin-Vences M.R., Lam R.M., Koolen A. et al. PIEZO2 in somatosensory neurons controls gastrointestinal transit. *Cell.* 2023. Vol. 186. No. 16. Pp. 3386–3399.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.006>
80. Treichel A.J., Finholm I., Knutson K.R. et al. Specialized mechanosensory epithelial cells in mouse gut intrinsic tactile sensitivity. *Gastroenterology.* 2022. Vol. 162. No. 2. Pp. 535–547.e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.026>
81. Kirchgessner A.L., Liu M.T., Gershon M.D. In situ identification and visualization of neurons that mediate enteric and enteropancreatic reflexes. *J. Comp. Neurol.* 1996. Vol. 371. No. 2. Pp. 270–286. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960722\)371:2<270::AID-CNE7>3.0.CO;2-](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960722)371:2<270::AID-CNE7>3.0.CO;2-)
82. Wongkrasant P., Wallace L.E., MacNaughton W.K. et al. Fructooligosaccharides slow colonic motility and activate myenteric neurons via calcium sensing and 5-HT₃ receptors in the proximal colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2025. Vol. 328. No. 6. Pp. G734–G745. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00039.2025>
83. Nozdrachev A.D., Lopatina E.V., Tolkunov Y. A mechanism of the hydrochloric acid reception in the ileum. *Dokl. Biol. Sci.* 2003. Vol. 388. Pp. 1–4. <https://doi.org/10.1023/a:1022497005063>
84. Kirchgessner A.L., Tamir H., Gershon M.D. Identification and stimulation by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos immunoreactivity. *J. Neurosci.* 1992. Vol. 12. No. 1. Pp. 235–348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-01-00235.1992>
85. Bertrand P.P., Kunze W.A., Furness J.B. et al. The terminals of myenteric intrinsic primary afferent neurons of the guinea-pig ileum are excited by 5-hydroxytryptamine acting at 5-hydroxytryptamine-3 receptors. *Neuroscience.* 2000. Vol. 101. No. 2. Pp. 459–469. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00363-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00363-8)

86. Pan H., Gershon M.D. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. No. 9. Pp. 3295–3309. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-09-03295.2000>
87. Najjar S.A., Edwards B.S., Albers K.M. et al. Optogenetic activation of the distal colon epithelium engages enteric nervous system circuits to initiate motility patterns. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2021. Vol. 321. No. 4. Pp. G426–G435. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00026.2021>
88. Alaimo A., Rubert J. The pivotal role of TRP channels in homeostasis and diseases throughout the gastrointestinal tract. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. No. 21. 5277. <https://doi.org/10.3390/ijms20215277>
89. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 131. No. 1. Pp. 142–170. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006>
90. Ward S.M., Bayguinov J., Won K.J. et al. Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. *J. Comp. Neurol.* 2003. Vol. 465. No. 1. Pp. 121–135. <https://doi.org/10.1002/cne.10801>
91. Liu S., Qu M.H., Ren W. et al. Differential expression of canonical (classical) transient receptor potential channels in guinea pig enteric nervous system. *J. Comp. Neurol.* 2008. Vol. 511. No. 6. Pp. 847–862. <https://doi.org/10.1002/cne.21874>
92. Nurgali K., Furness J.B., Stebbing M.J. Correlation of electrophysiology, shape and synaptic properties of myenteric AH neurons of the guinea pig distal colon. *Auton. Neurosci.* 2003. Vol. 103. No. 1–2. Pp. 50–64. [https://doi.org/10.1016/s1566-0702\(02\)00212-6](https://doi.org/10.1016/s1566-0702(02)00212-6)
93. Tamura K., Ito H., Wade P.R. Morphology, electrophysiology, and calbindin immunoreactivity of myenteric neurons in the guinea pig distal colon. *J. Comp. Neurol.* 2001. Vol. 437. No. 4. Pp. 423–437. <https://doi.org/10.1002/cne.1293>
94. Foong J.P., Hirst C.S., Hao M.M. et al. Changes in nicotinic neurotransmission during enteric nervous system development. *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35. No. 18. Pp. 7106–7115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4175-14.2015>
95. Van Nassauw L., Brouns I., Adriaensen D. et al. Neurochemical identification of enteric neurons expressing P2X₃ receptors in the guinea-pig ileum. *Histochem. Cell Biol.* 2002. Vol. 118. No. 3. Pp. 193–203. <https://doi.org/10.1007/s00418-002-0447-6>
96. Galligan J.J., North R.A. Pharmacology and function of nicotinic acetylcholine and P2X receptors in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004. Vol. 16 Suppl 1. Pp. 64–70. <https://doi.org/10.1111/j.1743-3150.2004.00478.x>
97. Gwynne R.M., Bornstein J.C. Synaptic transmission at functionally identified synapses in the enteric nervous system: roles for both ionotropic and metabotropic receptors. *Curr. Neuropharmacol.* 2007. Vol. 5. No. 1. Pp. 1–17. <https://doi.org/10.2174/157015907780077141>
98. Decker D.A., Galligan J.J. Molecular mechanisms of cross-inhibition between nicotinic acetylcholine receptors and P2X receptors in myenteric neurons and HEK-293 cells. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010. Vol. 22. No. 8. Pp. 901–908e235. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01505.x>
99. Nikolla E., Grandberry A., Jamerson D. et al. The enteric neuronal circuitry: a key ignored player in nutrient sensing along the gut-brain axis. *FASEB J.* 2025. Vol. 39. No. 9. e70586. <https://doi.org/10.1096/fj.202500220RR>

100. Alex G., Kunze W.A., Furness J.B. et al. Comparison of the effects of neurokinin-3 receptor blockade on two forms of slow synaptic transmission in myenteric AH neurons. *Neuroscience*. 2001. Vol. 104. No. 1. Pp. 263–269. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00064-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00064-1)
101. Zarei Eskikand P., Koussoulas K., Gwynne R.M. et al. Computational simulations and Ca²⁺ imaging reveal that slow synaptic depolarizations (slow EPSPs) inhibit fast EPSP-evoked action potentials for most of their time course in enteric neurons. *PLoS Comput. Biol.* 2022. Vol. 18. No. 6. e1009717. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009717>
102. Wood J.D. Enteric neurobiology: discoveries and directions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 891. Pp. 175–191. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27592-5_17
103. Li Z.S., Hung L.Y., Margolis K.G. et al. The α isoform of cGMP-dependent protein kinase 1 (PKG1 α) is expressed and functionally important in intrinsic primary afferent neurons of the guinea pig enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021. Vol. 33. No. 8. e14100. <https://doi.org/10.1111/nmo.14100>
104. Bertrand P.P., Galligan J.J. Signal-transduction pathways causing slow synaptic excitation in guinea pig myenteric AH neurons. *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 269. No. 5 Pt 1. Pp. G710–G720. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.269.5.G710>
105. Clerc N., Furness J.B., Kunze W.A. et al. Long-term effects of synaptic activation at low frequency on excitability of myenteric AH neurons. *Neuroscience*. 1999. Vol. 90. No. 1. Pp. 279–289. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00431-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00431-x)
106. Agirman G., Yu K.B., Hsiao E.Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*. 2021. Vol. 374. No. 6571. Pp. 1087–1092. <https://doi.org/10.1126/science.abi6087>
107. Zhai J., Li Y., Liu J. et al. Neuroimmune interactions: the bridge between inflammatory bowel disease and the gut microbiota. *Clin. Transl. Med.* 2025. Vol. 15. No. 5. e70329. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70329>
108. Savulescu-Fiedler I., Benea S.N., Căruntu C. et al. Rewiring the brain through the gut: insights into microbiota-nervous system interactions. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2025. Vol. 47. No. 7. 489. <https://doi.org/10.3390/cimb47070489>
109. Yang D., Jacobson A., Meerschaert K.A. et al. Nociceptor neurons direct goblet cells via a CGRP-RAMP1 axis to drive mucus production and gut barrier protection. *Cell*. 2022. Vol. 185. No. 22. Pp. 4190–4205.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.024>
110. Kaelberer M.M., Buchanan K.L., Klein M.E. et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*. 2018. Vol. 361. No. 6408. eaat5236. <https://doi.org/10.1126/science.aat5236>
111. Bellono N.W., Bayrer J.R., Leitch D.B. et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell*. 2017. Vol. 170. No. 1. Pp. 185–198.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>
112. Bohórquez D.V., Shahid R.A., Erdmann A. et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125. No. 2. Pp. 782–786. <https://doi.org/10.1172/JCI78361>

113. Kaelberer M.M., Rupprecht L.E., Liu W.W. et al. Neuropod cells: the emerging biology of gut-brain sensory transduction. *Annu. Rev. Neurosci.* 2020. Vol. 43. Pp. 337–353. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-091619-022657>
114. Gershon M.D., Margolis K.G. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J. Clin. Invest.* 2021. Vol. 131. No. 18. e143768. <https://doi.org/10.1172/JCI143768>
115. Ye L., Bae M., Cassilly C.D. et al. Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe.* 2021. Vol. 29. No. 2. Pp. 179–196.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.011>
116. Zeisel A., Hochgerner H., Lönnerberg P. et al. Molecular architecture of the mouse nervous system. *Cell.* 2018. Vol. 174. No. 4. Pp. 999–1014.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.021>
117. Lai N.Y., Mills K., Chiu I.M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. *J. Intern. Med.* 2017. Vol. 282. No. 1. Pp. 5–23. <https://doi.org/10.1111/joim.12591>
118. Burgueño J.F., Barba A., Eyre E. et al. TLR2 and TLR9 modulate enteric nervous system inflammatory responses to lipopolysaccharide. *J. Neuroinflammation.* 2016. Vol. 13. No. 1. 187. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0653-0>
119. Yissachar N., Zhou Y., Ung L. et al. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell.* 2017. Vol. 168. No. 6. Pp. 1135–1148.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.009>
120. Hao M.M., Bornstein J.C., Young H.M. Development of myenteric cholinergic neurons in ChAT-Cre;R26R-YFP mice. *J. Comp. Neurol.* 2013. Vol. 521. No. 14. Pp. 3358–3370. <https://doi.org/10.1002/cne.23354>
121. Erickson C.S., Lee S.J., Barlow-Anacker A.J. et al. Appearance of cholinergic myenteric neurons during enteric nervous system development: comparison of different ChAT fluorescent mouse reporter lines. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26. No. 6. Pp. 874–884. <https://doi.org/10.1111/nmo.12343>
122. Vannucchi M.G., Faussone-Pellegrini M.S. Differentiation of cholinergic cells in the rat gut during pre- and postnatal life. *Neurosci. Lett.* 1996. Vol. 206. No. 2–3. Pp. 105–108. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(96\)12440-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(96)12440-x)
123. Bergner A.J., Stamp L.A., Gonsalvez D.G. et al. Birthdating of myenteric neuron subtypes in the small intestine of the mouse. *J. Comp. Neurol.* 2014. Vol. 522. No. 3. Pp. 514–527. <https://doi.org/10.1002/cne.23423>
124. Masliukov P.M., Budnik A.F., Nozdrachev A.D. Neurochemical features of meta-sympathetic system ganglia in the course of ontogenesis. *Adv. Gerontol.* 2017. Vol. 7. No. 4. Pp. 281–289. <https://doi.org/10.1134/S2079057017040087>
125. Masliukov P.M., Fateev M.M., Nozdrachev A.D. Age-dependent changes of electrophysiologic characteristics of the stellate ganglion conducting pathways in kittens. *Auton. Neurosci.* 2000. Vol. 83. No. 1–2. Pp. 12–18. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(00\)00091-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(00)00091-6)
126. Hirst C.S., Foong J.P., Stamp L.A. et al. Ion channel expression in the developing enteric nervous system. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. No. 3. e0123436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123436>

127. Foong J.P., Nguyen T.V., Furness J.B. et al. Myenteric neurons of the mouse small intestine undergo significant electrophysiological and morphological changes during postnatal development. *J. Physiol.* 2012. Vol. 590. No. 10. Pp. 2375–2390. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.225938>
128. Amedzrovi Agbesi R.J., El Merhie A., Spencer N.J. et al. Tetrodotoxin-resistant mechanosensitivity and L-type calcium channel-mediated spontaneous calcium activity in enteric neurons. *Exp. Physiol.* 2024. Vol. 109. No. 9. Pp. 1545–1556. <https://doi.org/10.1113/EP091977>
129. Hao M.M., Fung C., Boesmans W. et al. Development of the intrinsic innervation of the small bowel mucosa and villi. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020. Vol. 318. No. 1. Pp. G53–G65. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00264.2019>
130. McVey Neufeld K.A., Mao Y.K., West C.L. et al. Squalamine reverses age-associated changes of firing patterns of myenteric sensory neurons and vagal fibres. *Commun. Biol.* 2024. Vol. 7. No. 1. 80. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05623-2>
131. McVey Neufeld K.A., Mao Y.K., Bienenstock J. et al. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013. Vol. 25. No. 2. Pp. 183–e188. <https://doi.org/10.1111/nmo.12049>
132. McVey Neufeld K.A., Perez-Burgos A., Mao Y.K. et al. The gut microbiome restores intrinsic and extrinsic nerve function in germ-free mice accompanied by changes in calbindin. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015. Vol. 27. No. 5. Pp. 627–636. <https://doi.org/10.1111/nmo.12534>
133. Mawe G.M. Colitis-induced neuroplasticity disrupts motility in the inflamed and post-inflamed colon. *J. Clin. Investig.* 2015. Vol. 125. Pp. 949–955. <https://doi.org/10.1172/JCI76306>
134. Zhao C., Zhou X., Shi X. The influence of Nav1.9 channels on intestinal hyperpathia and dysmotility. *Channels.* 2023. Vol. 17. No. 1. 2212350. <https://doi.org/10.1080/19336950.2023.2212350>
135. Fung C., Koussoulas K., Unterweger P. et al. Cholinergic submucosal neurons display increased excitability following in vivo cholera toxin exposure in mouse ileum. *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. 260. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00260>
136. Frieling T., Palmer J.M., Cooke H.J. et al. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after infection with *Trichinella spiralis*. *Gastroenterology.* 1994. Vol. 107. No. 6. Pp. 1602–1609. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90798-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90798-6)
137. Chen Z., Suntres Z., Palmer J. et al. Cyclic AMP signaling contributes to neural plasticity and hyperexcitability in AH sensory neurons following intestinal *Trichinella spiralis*-induced inflammation. *Int. J. Parasitol.* 2007. Vol. 37. No. 7. Pp. 743–761. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2006.12.018>
138. Frieling T., Cooke H.J., Wood J.D. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after sensitization to milk antigen. *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 267. No. 6. Pt 1. Pp. G1087–G1093. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1087>
139. Linden D.R. Enhanced excitability of guinea pig ileum myenteric AH neurons during and following recovery from chemical colitis. *Neurosci. Lett.* 2013. Vol. 545. Pp. 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.021>

140. Liu S., Hu H.Z., Gao C. et al. Actions of cysteinyl leukotrienes in the enteric nervous system of guinea-pig stomach and small intestine. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 459. No. 1. Pp. 27–39. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02820-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02820-0)
141. Docsa T., Sipos A., Cox C.S. et al. The role of inflammatory mediators in the development of gastrointestinal motility disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. No. 13. 6917. <https://doi.org/10.3390/ijms23136917>

REFERENCES

1. Chernigovsky V.N. *Interotsepsiya [Interoception]*. Leningrad: Nauka; 1985. (In Russ.)
2. Berntson G.G., Khalsa S.S. Neural Circuits of Interoception. *Trends Neurosci.* 2021;**44**(1):17–28. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.09.011>
3. Masliukov P.M., Porseva V.V., Korzina M.B. et al. Neyrokhimicheskiye osobennosti sensornykh neuronov v ontogeneze [Neurochemical properties of sensory neurons in the ontogenesis]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2013;**99**(7):777–792. (In Russ.)
4. Mei Y., Zhou B.L., Zhong D. et al. From sensation to regulation: the diverse functions of peripheral sensory nervous system. *Front. Immunol.* 2025;**16**:1575917. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1575917>
5. Spencer N.J., Hibberd T.J., Hu H. Gut-brain communication: types of sensory nerves and mechanisms of activation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2025;**23**(2):145–165. <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01132-1>
6. Fung C., Venneman T., Holland A.M. et al. Nutrients activate distinct patterns of small-intestinal enteric neurons. *Nature.* 2025;**644**(8078):1069–1077. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09228-z>
7. Sharkey K.A., Mawe G.M. The enteric nervous system. *Physiol. Rev.* 2023;**103**(2):1487–1564. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022>
8. Nozdrachev A.D. A brief history of Russian research on the autonomic nervous system. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2023;**306**(9):2230–2248. <https://doi.org/10.1002/ar.24944>
9. Sun N., Cao L.S., Xia W.Y. et al. Gut sensory neurons as regulators of neuro-immune-microbial interactions: from molecular mechanisms to precision therapy for IBD/IBS. *J. Neuroinflammation.* 2025;**22**(1):172. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03500-9>
10. Furness J.B. *The enteric nervous system*. Oxford: Blackwell Publ.; 2006.
11. Delvalle N.M., Dharshika C., Morales-Soto W. et al. Communication between enteric neurons, glia, and nociceptors underlies the effects of tachykinins on neuroinflammation. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;**6**(3):321–344. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.05.009>
12. Valdetaro L., Ricciardi M.C., Almeida P.P. et al. The enteric nervous system as a mediator of microbiota-gut-brain interactions in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2026;**170**(1):e70339. <https://doi.org/10.1111/jnc.70339>
13. Furness J.B., Jones C., Nurgali K. et al. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. *Prog. Neurobiol.* 2004;**72**(2):143–164. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2003.12.004>

14. Spencer N.J., Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;**17**(6):338–351. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0271-2>
15. Melo C.G.S., Nicolai E.N., Alcaino C. et al. Identification of intrinsic primary afferent neurons in mouse jejunum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020;**32**(12):e13989. <https://doi.org/10.1111/nmo.13989>
16. Mazzuoli G., Schemann M. Mechanosensitive enteric neurons in the myenteric plexus of the mouse intestine. *PLoS One.* 2012;**7**(7):e39887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039887>
17. Mazzuoli-Weber G., Schemann M. Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front. Cell Neurosci.* 2015;**9**:408. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00408>
18. Song Z.M., Brookes S.J., Costa M. All calbindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurosci. Lett.* 1994;**180**(2):219–222. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90524-x](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90524-x)
19. Brookes S.J. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. *Anat. Rec.* 2001;**262**(1):58–70. [https://doi.org/10.1002/1097-0185\(20010101\)262:1<58::AID-AR1011>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0185(20010101)262:1<58::AID-AR1011>3.0.CO;2-V)
20. Hens J., Schrödl F., Brehmer A. et al. Mucosal projections of enteric neurons in the porcine small intestine. *J. Comp. Neurol.* 2000;**421**(3):429–436. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000605\)421:3<429::AID-CNE10>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000605)421:3<429::AID-CNE10>3.0.CO;2-9)
21. Hens J., Vanderwinden J.M., De Laet M.H. et al. Morphological and neurochemical identification of enteric neurones with mucosal projections in the human small intestine. *J. Neurochem.* 2001;**76**(2):464–471. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00032.x>
22. Qu Z.D., Thacker M., Castelucci P. et al. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine. *Cell Tissue Res.* 2008;**334**(2):147–161. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0684-7>
23. Bertrand P.P., Kunze W.A., Bornstein J.C. et al. Electrical mapping of the projections of intrinsic primary afferent neurones to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 1998;**10**(6):533–541. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.1998.00128.x>
24. Weidmann S., Schrödl F., Neuhuber W. et al. Quantitative estimation of putative primary afferent neurons in the myenteric plexus of human small intestine. *Histochem. Cell Biol.* 2007;**128**(5):399–407. <https://doi.org/10.1007/s00418-007-0335-1>
25. Brehmer A. Classification of human enteric neurons. *Histochem. Cell Biol.* 2021;**156**(2):95–108. <https://doi.org/10.1007/s00418-021-02002-y>
26. Anetsberger D., Kurten S., Jabari S. et al. Morphological and immunohistochemical characterization of human intrinsic gastric neurons. *Cells Tissues Organs.* 2018;**206**(4–5):183–195. <https://doi.org/10.1159/000500566>
27. Brehmer A., Schrödl F., Neuhuber W. Morphological phenotyping of enteric neurons using neurofilament immunohistochemistry renders chemical phenotyping more precise in porcine ileum. *Histochem. Cell Biol.* 2002;**117**(3):257–263. <https://doi.org/10.1007/s00418-001-0373-z>

28. Chiocchetti R., Grandis A., Bombardi C. et al. Extrinsic and intrinsic sources of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the lamb ileum: a morphometric and neurochemical investigation. *Cell Tissue Res.* 2006;**323**(2):183–196. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-0075-2>
29. Morarach K., Mikhailova A., Knoflach V. et al. Diversification of molecularly defined myenteric neuron classes revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat. Neurosci.* 2021;**24**(1):34–46. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00736-x>
30. Li W., Morarach K., Liu Z. et al. The transcriptomes, connections and development of submucosal neuron classes in the mouse small intestine. *Nat. Neurosci.* 2025;**28**(6):1146–1159. <https://doi.org/10.1038/s41593-025-01962-x>
31. Hibberd T.J., Yew W.P., Dodds K.N. et al. Quantification of CGRP-immunoreactive myenteric neurons in mouse colon. *J. Comp. Neurol.* 2022;**530**(18):3209–3225. <https://doi.org/10.1002/cne.25403>
32. Smolilo D.J., Hibberd T.J., Costa M. et al. Intrinsic sensory neurons provide direct input to motor neurons and interneurons in mouse distal colon via varicose baskets. *J. Comp. Neurol.* 2020;**528**(12):2033–2043. <https://doi.org/10.1002/cne.24872>
33. Parathan P., Wang Y., Leembruggen A.J. et al. The enteric nervous system undergoes significant chemical and synaptic maturation during adolescence in mice. *Dev. Biol.* 2020;**458**(1):75–87. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2019.10.011>
34. Ma J., Nguyen D., Madas J. et al. Organization and morphology of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive axons in the whole mouse stomach. *J. Comp. Neurol.* 2023;**531**(16):1608–1632. <https://doi.org/10.1002/cne.25519>
35. Mitsui R. Characterisation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons in the myenteric plexus of rat colon. *Cell Tissue Res.* 2009;**337**(1):37–43. <https://doi.org/10.1007/s00441-009-0798-6>
36. Hibberd T.J., Costa M., Smolilo D.J. et al. Mechanisms underlying initiation of propulsion in guinea pig distal colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2022;**323**(2):G71–G87. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00055.2022>
37. Makowska K., Gonkowski S. The influence of inflammation and nerve damage on the neurochemical characterization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive (CGRP-LI) neurons in the enteric nervous system of the porcine descending colon. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;**19**(2):548. <https://doi.org/10.3390/ijms19020548>
38. Makowska K., Obremski K., Zielonka L. et al. The influence of low doses of zearalenone and T-2 toxin on calcitonin gene related peptide-like immunoreactive (CGRP-LI) neurons in the ENS of the porcine descending colon. *Toxins.* 2017;**9**(3):98. <https://doi.org/10.3390/toxins9030098>
39. Masliukov P.M., Moiseev K., Budnik A.F. et al. Development of calbindin- and calretinin-immunopositive neurons in the enteric ganglia of rats. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017;**37**(7):1257–1267. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0457-x>
40. Masliukov P.M., Nozdrachev A.D., Emanuilov A.I. Vozrastnyye osobennosti ekspressii kal'tsiy-svyazyvayushchikh belkov v neyronakh gangliyev avtonomnoy nervnoy sistemy [Age-related expression of calcium-binding proteins in autonomic ganglionic neurons]. *Uspekhi gerontologii.* 2016;**29**(2):247–253. (In Russ.)
41. Sayegh A.I., Ritter R.C. Morphology and distribution of nitric oxide synthase-, neurokinin-1 receptor-, calretinin-, calbindin-, and neurofilament-M-immunoreactive neurons in the myenteric and submucosal plexuses of the rat small

- intestine. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003;**271**(1):209–216.
<https://doi.org/10.1002/ar.a.10024>
42. Smolilo D.J., Costa M., Hibberd T.J. et al. Morphological evidence for novel enteric neuronal circuitry in guinea pig distal colon. *J. Comp. Neurol.* 2018;**526**(10):1662–1672.
<https://doi.org/10.1002/cne.24436>
 43. Smolilo D.J., Costa M., Hibberd T.J. et al. Distribution, projections, and association with calbindin baskets of motor neurons, interneurons, and sensory neurons in guinea-pig distal colon. *J. Comp. Neurol.* 2019;**527**(6):1140–1158.
<https://doi.org/10.1002/cne.24594>
 44. Zetzmann K., Strehl J., Geppert C. et al. Calbindin D28k-immunoreactivity in human enteric neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;**19**(1):194. <https://doi.org/10.3390/ijms19010194>
 45. Spencer N.J., Travis L., Hibberd T. et al. Effects of optogenetic activation of the enteric nervous system on gastrointestinal motility in mouse small intestine. *Auton. Neurosci.* 2020;**229**:102733. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102733>
 46. Hibberd T.J., Feng J., Luo J. et al. Optogenetic induction of colonic motility in mice. *Gastroenterology.* 2018;**155**(2):514–528.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.029>
 47. Spencer N.J., Hibberd T., Feng J. et al. Optogenetic control of the enteric nervous system and gastrointestinal transit. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;**13**(4):281–284. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1581061>
 48. Hind A., Migliori M., Thacker M. et al. Primary afferent neurons intrinsic to the guinea-pig intestine, like primary afferent neurons of spinal and cranial sensory ganglia, bind the lectin, IB4. *Cell Tissue Res.* 2005;**321**(2):151–157.
<https://doi.org/10.1007/s00441-005-1129-1>
 49. Thacker M., Zhang F.L., Jungnickel S.R. et al. Binding of isolectin IB4 to neurons of the mouse enteric nervous system. *J. Mol. Histol.* 2006;**37**(1–2):61–68.
<https://doi.org/10.1007/s10735-006-9033-x>
 50. Van Nassauw L., Wu M., De Jonge F. et al. Cytoplasmic, but not nuclear, expression of the neuronal nuclei (NeuN) antibody is an exclusive feature of Dogiel type II neurons in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Histochem. Cell Biol.* 2005;**124**(5):369–377.
<https://doi.org/10.1007/s00418-005-0019-7>
 51. Ye Y., Liang Z., Xue L. Neuromedin U: potential roles in immunity and inflammation. *Immunology.* 2021;**162**(1):17–29. <https://doi.org/10.1111/imm.13257>
 52. May-Zhang A.A., Tycksen E., Southard-Smith A.N. et al. Combinatorial transcriptional profiling of mouse and human enteric neurons identifies shared and disparate subtypes in situ. *Gastroenterology.* 2021;**160**(3):755–770.e26.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.032>
 53. Gomez-Frittelli J., Devienne G.F., Travis L. et al. Synaptic cell adhesion molecule Cdh6 identifies a class of sensory neurons with novel functions in colonic motility. *Elife.* 2025;**13**:RP101043. <https://doi.org/10.7554/eLife.101043>
 54. Drokhljansky E., Smillie C.S., Wittenberghe N.V. et al. The human and mouse enteric nervous system at single-cell resolution. *Cell.* 2020;**182**:1606–1622.e23.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.003>
 55. Masliukov P.M., Salmikov E.V., Porseva V.V. Functional features of sympathetic ganglionic neurons during postnatal ontogenesis in health and disease. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2025;**61**:971–989. <https://doi.org/10.1134/S0022093025040039>

56. Cornelissen W., De Laet A., Kroese A.B. et al. Electrophysiological features of morphological Dogiel type II neurons in the myenteric plexus of pig small intestine. *J. Neurophysiol.* 2000;**84**(1):102–111. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.102>
57. Carbone S.E., Jovanovska V., Brookes S.J. et al. Electrophysiological and morphological changes in colonic myenteric neurons from chemotherapy-treated patients: a pilot study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016;**28**(7):975–984. <https://doi.org/10.1111/nmo.12795>
58. Yew W.P., Humenick A., Chen B.N. et al. Electrophysiological and morphological features of myenteric neurons of human colon revealed by intracellular recording and dye fills. *Neurogastroenterol. Motil.* 2023;**35**(4):e14538. <https://doi.org/10.1111/nmo.14538>
59. Rugiero F., Mistry M., Sage D. et al. Selective expression of a persistent tetrodotoxin-resistant Na⁺ current and Nav1.9 subunit in myenteric sensory neurons. *J. Neurosci.* 2003;**23**(7):2715–2725. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-07-02715.2003>
60. Bartoo A.C., Sprunger L.K., Schneider D.A. Expression and distribution of TTX-sensitive sodium channel α subunits in the enteric nervous system. *J. Comp. Neurol.* 2005;**486**(2):117–131. <https://doi.org/10.1002/cne.20541>
61. Osorio N., Korogod S., Delmas P. Specialized functions of Nav1.5 and Nav1.9 channels in electrogenesis of myenteric neurons in intact mouse ganglia. *J. Neurosci.* 2014;**34**(15):5233–5244. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0057-14.2014>
62. Needham K., Bron R., Hunne B. et al. Identification of subunits of voltage-gated calcium channels and actions of pregabalin on intrinsic primary afferent neurons in the guinea-pig ileum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010;**22**(10):e301–308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01567.x>
63. Koussoulas K., Gwynne R.M., Foong J.P.P. et al. Cholera toxin induces sustained hyperexcitability in myenteric, but not submucosal, AH neurons in guinea pig jejunum. *Front. Physiol.* 2017;**8**:254. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00254>
64. Reis H.J., Biscaro F.V., Gomez M.V. et al. Depolarization-evoked GABA release from myenteric plexus is partially coupled to L-, N-, and P/Q-type calcium channels. *Cell Mol. Neurobiol.* 2002;**22**(5–6):805–811. <https://doi.org/10.1023/a:1021821427540>
65. Vogalis F., Harvey J.R., Lohman R.J. et al. Action potential afterdepolarization mediated by a Ca²⁺-activated cation conductance in myenteric AH neurons. *Neuroscience.* 2002;**115**(2):375–393. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00410-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00410-4)
66. Vogalis F., Harvey J.R., Furness J.B. TEA- and apamin-resistant K(Ca) channels in guinea-pig myenteric neurons: slow AHP channels. *J. Physiol.* 2002;**538**(Pt 2):421–433. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.012952>
67. Mao Y., Wang B., Kunze W. Characterization of myenteric sensory neurons in the mouse small intestine. *J. Neurophysiol.* 2006;**96**(3):998–1010. <https://doi.org/10.1152/jn.00204.2006>
68. Xiao J., Nguyen T.V., Ngui K. et al. Molecular and functional analysis of hyperpolarisation-activated nucleotide-gated (HCN) channels in the enteric nervous system. *Neuroscience.* 2004;**129**(3):603–614. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.027>

69. O'Donnell A.M., Coyle D., Puri P. Decreased expression of hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated channel 3 in Hirschsprung's disease. *World J. Gastroenterol.* 2015;**21**(18):5635–5640. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5635>
70. Starodub A.M., Wood J.D. A-type potassium current in myenteric neurons from guinea-pig small intestine. *Neuroscience.* 2000;**99**(2):389–396. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00196-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00196-2)
71. Liu M., Seino S., Kirchgessner A.L. Identification and characterization of glucor-responsive neurons in the enteric nervous system. *J. Neurosci.* 1999;**19**(23):10305–10317. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-23-10305.1999>
72. Spencer N.J., Smith T.K. Mechanosensory S-neurons rather than AH-neurons appear to generate a rhythmic motor pattern in guinea-pig distal colon. *J. Physiol.* 2004;**558**(Pt 2):577–596. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063586>
73. Kunze W.A., Furness J.B., Bertrand P.P. et al. Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch. *J. Physiol.* 1998;**506**(Pt 3):827–842. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.827bv.x>
74. Kunze W.A., Clerc N., Bertrand P.P. et al. Contractile activity in intestinal muscle evokes action potential discharge in guinea-pig myenteric neurons. *J. Physiol.* 1999;**517**(Pt 2):547–561. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0547t.x>
75. Cavin J.B., Wongkrasant P., Glover J.B. et al. Intestinal distension orchestrates neuronal activity in the enteric nervous system of adult mice. *J. Physiol.* 2023;**601**(7):1183–1206. <https://doi.org/10.1113/JP284171>
76. Song Z.M., Costa M., Brookes S.J. Projections of submucous neurons to the myenteric plexus in the guinea pig small intestine. *J. Comp. Neurol.* 1998;**399**(2):255–268. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980921\)399:2<255::AID-CNE8>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980921)399:2<255::AID-CNE8>3.0.CO;2-#)
77. Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;**25**(11):886–903. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00773-5>
78. Mazzuoli-Weber G., Kugler E.M., Bühler C.I. et al. Piezo proteins: incidence and abundance in the enteric nervous system. Is there a link with mechanosensitivity? *Cell Tissue Res.* 2019;**375**(3):605–618. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2926-7>
79. Servin-Vences M.R., Lam R.M., Koolen A. et al. PIEZO2 in somatosensory neurons controls gastrointestinal transit. *Cell.* 2023;**186**(16):3386–3399.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.006>
80. Treichel A.J., Finholm I., Knutson K.R. et al. Specialized mechanosensory epithelial cells in mouse gut intrinsic tactile sensitivity. *Gastroenterology.* 2022;**162**(2):535–547.e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.026>
81. Kirchgessner A.L., Liu M.T., Gershon M.D. In situ identification and visualization of neurons that mediate enteric and enteropancreatic reflexes. *J. Comp. Neurol.* 1996;**371**(2):270–286. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960722\)371:2<270::AID-CNE7>3.0.CO;2-](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960722)371:2<270::AID-CNE7>3.0.CO;2-)
82. Wongkrasant P., Wallace L.E., MacNaughton W.K. et al. Fructooligosaccharides slow colonic motility and activate myenteric neurons via calcium sensing and 5-HT₃ receptors in the proximal colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2025;**328**(6):G734–G745. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00039.2025>

83. Nozdrachev A.D., Lopatina E.V., Tolkunov Y. A mechanism of the hydrochloric acid reception in the ileum. *Dokl. Biol. Sci.* 2003;**388**:1–4. <https://doi.org/10.1023/a:1022497005063>
84. Kirchgessner A.L., Tamir H., Gershon M.D. Identification and stimulation by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos immunoreactivity. *J. Neurosci.* 1992;**12**(1):235–348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-01-00235.1992>
85. Bertrand P.P., Kunze W.A., Furness J.B. et al. The terminals of myenteric intrinsic primary afferent neurons of the guinea-pig ileum are excited by 5-hydroxytryptamine acting at 5-hydroxytryptamine-3 receptors. *Neuroscience.* 2000;**101**(2):459–469. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00363-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00363-8)
86. Pan H., Gershon M.D. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J. Neurosci.* 2000;**20**(9):3295–3309. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-09-03295.2000>
87. Najjar S.A., Edwards B.S., Albers K.M. et al. Optogenetic activation of the distal colon epithelium engages enteric nervous system circuits to initiate motility patterns. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2021;**321**(4):G426–G435. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00026.2021>
88. Alaimo A., Rubert J. The pivotal role of TRP channels in homeostasis and diseases throughout the gastrointestinal tract. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;**20**(21):5277. <https://doi.org/10.3390/ijms20215277>
89. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol. Ther.* 2011;**131**(1):142–170. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006>
90. Ward S.M., Bayguinov J., Won K.J. et al. Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. *J. Comp. Neurol.* 2003;**465**(1):121–135. <https://doi.org/10.1002/cne.10801>
91. Liu S., Qu M.H., Ren W. et al. Differential expression of canonical (classical) transient receptor potential channels in guinea pig enteric nervous system. *J. Comp. Neurol.* 2008;**511**(6):847–862. <https://doi.org/10.1002/cne.21874>
92. Nurgali K., Furness J.B., Stebbing M.J. Correlation of electrophysiology, shape and synaptic properties of myenteric AH neurons of the guinea pig distal colon. *Auton. Neurosci.* 2003;**103**(1–2):50–64. [https://doi.org/10.1016/s1566-0702\(02\)00212-6](https://doi.org/10.1016/s1566-0702(02)00212-6)
93. Tamura K., Ito H., Wade P.R. Morphology, electrophysiology, and calbindin immunoreactivity of myenteric neurons in the guinea pig distal colon. *J. Comp. Neurol.* 2001;**437**(4):423–437. <https://doi.org/10.1002/cne.1293>
94. Foong J.P., Hirst C.S., Hao M.M. et al. Changes in nicotinic neurotransmission during enteric nervous system development. *J. Neurosci.* 2015;**35**(18):7106–7115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4175-14.2015>
95. Van Nassauw L., Brouns I., Adriaensen D. et al. Neurochemical identification of enteric neurons expressing P2X₃ receptors in the guinea-pig ileum. *Histochem. Cell Biol.* 2002;**118**(3):193–203. <https://doi.org/10.1007/s00418-002-0447-6>
96. Galligan J.J., North R.A. Pharmacology and function of nicotinic acetylcholine and P2X receptors in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004;**16**(1):64–70. <https://doi.org/10.1111/j.1743-3150.2004.00478.x>

97. Gwynne R.M., Bornstein J.C. Synaptic transmission at functionally identified synapses in the enteric nervous system: roles for both ionotropic and metabotropic receptors. *Curr. Neuropharmacol.* 2007;**5**(1):1–17. <https://doi.org/10.2174/157015907780077141>
98. Decker D.A., Galligan J.J. Molecular mechanisms of cross-inhibition between nicotinic acetylcholine receptors and P2X receptors in myenteric neurons and HEK-293 cells. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010;**22**(8):901–908.e235. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01505.x>
99. Nikolla E., Grandberry A., Jamerson D. et al. The enteric neuronal circuitry: a key ignored player in nutrient sensing along the gut-brain axis. *FASEB J.* 2025;**39**(9):e70586. <https://doi.org/10.1096/fj.202500220RR>
100. Alex G., Kunze W.A., Furness J.B. et al. Comparison of the effects of neurokinin-3 receptor blockade on two forms of slow synaptic transmission in myenteric AH neurons. *Neuroscience.* 2001;**104**(1):263–269. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00064-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00064-1)
101. Zarei Eskikand P., Koussoulas K., Gwynne R.M. et al. Computational simulations and Ca²⁺ imaging reveal that slow synaptic depolarizations (slow EPSPs) inhibit fast EPSP evoked action potentials for most of their time course in enteric neurons. *PLoS Comput. Biol.* 2022;**18**(6):e1009717. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009717>
102. Wood J.D. Enteric neurobiology: discoveries and directions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;**891**:175–191. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27592-5_17
103. Li Z.S., Hung L.Y., Margolis K.G. et al. The α isoform of cGMP-dependent protein kinase 1 (PKG1 α) is expressed and functionally important in intrinsic primary afferent neurons of the guinea pig enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021;**33**(8):e14100. <https://doi.org/10.1111/nmo.14100>
104. Bertrand P.P., Galligan J.J. Signal-transduction pathways causing slow synaptic excitation in guinea pig myenteric AH neurons. *Am. J. Physiol.* 1995;**269**(5 Pt 1):G710–G720. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.269.5.G710>
105. Clerc N., Furness J.B., Kunze W.A. et al. Long-term effects of synaptic activation at low frequency on excitability of myenteric AH neurons. *Neuroscience.* 1999;**90**(1):279–289. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00431-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00431-x)
106. Agirman G., Yu K.B., Hsiao E.Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science.* 2021;**374**(6571):1087–1092. <https://doi.org/10.1126/science.abi6087>
107. Zhai J., Li Y., Liu J. et al. Neuroimmune interactions: the bridge between inflammatory bowel disease and the gut microbiota. *Clin. Transl. Med.* 2025;**15**(5):e70329. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70329>
108. Savulescu-Fiedler I., Benea S.N., Căruntu C. et al. Rewiring the brain through the gut: insights into microbiota-nervous system interactions. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2025;**47**(7):489. <https://doi.org/10.3390/cimb47070489>
109. Yang D., Jacobson A., Meerschaert K.A. et al. Nociceptor neurons direct goblet cells via a CGRP-RAMP1 axis to drive mucus production and gut barrier protection. *Cell.* 2022;**185**(22):4190–4205.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.024>
110. Kaelberer M.M., Buchanan K.L., Klein M.E. et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science.* 2018;**361**(6408):eaat5236. <https://doi.org/10.1126/science.aat5236>

111. Bellono N.W., Bayrer J.R., Leitch D.B. et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell*. 2017;**170**(1):185–198.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>
112. Bohórquez D.V., Shahid R.A., Erdmann A. et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J. Clin. Invest.* 2015;**125**(2):782–786. <https://doi.org/10.1172/JCI178361>
113. Kaelberer M.M., Rupprecht L.E., Liu W.W. et al. Neuropod cells: the emerging biology of gut-brain sensory transduction. *Annu. Rev. Neurosci.* 2020;**43**:337–353. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-091619-022657>
114. Gershon M.D., Margolis K.G. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J. Clin. Invest.* 2021;**131**(18):e143768. <https://doi.org/10.1172/JCI143768>
115. Ye L., Bae M., Cassilly C.D. et al. Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe*. 2021;**29**(2):179–196.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.011>
116. Zeisel A., Hochgerner H., Lönnerberg P. et al. Molecular architecture of the mouse nervous system. *Cell*. 2018;**174**(4):999–1014.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.021>
117. Lai N.Y., Mills K., Chiu I.M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. *J. Intern. Med.* 2017;**282**(1):5–23. <https://doi.org/10.1111/joim.12591>
118. Burgueño J.F., Barba A., Eyre E. et al. TLR2 and TLR9 modulate enteric nervous system inflammatory responses to lipopolysaccharide. *J. Neuroinflammation*. 2016;**13**(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0653-0>
119. Yissachar N., Zhou Y., Ung L. et al. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell*. 2017;**168**(6):1135–1148.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.009>
120. Hao M.M., Bornstein J.C., Young H.M. Development of myenteric cholinergic neurons in ChAT-Cre;R26R-YFP mice. *J. Comp. Neurol.* 2013;**521**(14):3358–3370. <https://doi.org/10.1002/cne.23354>
121. Erickson C.S., Lee S.J., Barlow-Anacker A.J. et al. Appearance of cholinergic myenteric neurons during enteric nervous system development: comparison of different ChAT fluorescent mouse reporter lines. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014;**26**(6):874–884. <https://doi.org/10.1111/nmo.12343>
122. Vannucchi M.G., Faussone-Pellegrini M.S. Differentiation of cholinergic cells in the rat gut during pre- and postnatal life. *Neurosci. Lett.* 1996;**206**(2–3):105–108. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(96\)12440-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(96)12440-x)
123. Bergner A.J., Stamp L.A., Gonsalvez D.G. et al. Birthdating of myenteric neuron subtypes in the small intestine of the mouse. *J. Comp. Neurol.* 2014;**522**(3):514–527. <https://doi.org/10.1002/cne.23423>
124. Masliukov P.M., Budnik A.F., Nozdrachev A.D. Neurochemical features of metasympathetic system ganglia in the course of ontogenesis. *Adv. Gerontol.* 2017;**7**(4):281–289. <https://doi.org/10.1134/S2079057017040087>
125. Masliukov P.M., Fateev M.M., Nozdrachev A.D. Age-dependent changes of electrophysiologic characteristics of the stellate ganglion conducting pathways in kittens. *Auton. Neurosci.* 2000;**83**(1–2):12–18. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(00\)00091-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(00)00091-6)

126. Hirst C.S., Foong J.P., Stamp L.A. et al. Ion channel expression in the developing enteric nervous system. *PLoS One*. 2015;**10**(3):e0123436.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123436>
127. Foong J.P., Nguyen T.V., Furness J.B. et al. Myenteric neurons of the mouse small intestine undergo significant electrophysiological and morphological changes during postnatal development. *J. Physiol.* 2012;**590**(10):2375–2390.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.225938>
128. Amedzrovi Agbesi R.J., El Merhie A., Spencer N.J. et al. Tetrodotoxin-resistant mechanosensitivity and L-type calcium channel-mediated spontaneous calcium activity in enteric neurons. *Exp. Physiol.* 2024;**109**(9):1545–1556.
<https://doi.org/10.1113/EP091977>
129. Hao M.M., Fung C., Boesmans W. et al. Development of the intrinsic innervation of the small bowel mucosa and villi. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020;**318**(1):G53–G65. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00264.2019>
130. McVey Neufeld K.A., Mao Y.K., West C.L. et al. Squalamine reverses age-associated changes of firing patterns of myenteric sensory neurons and vagal fibres. *Commun. Biol.* 2024;**7**(1):80. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05623-2>
131. McVey Neufeld K.A., Mao Y.K., Bienenstock J. et al. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013;**25**(2):183–e188. <https://doi.org/10.1111/nmo.12049>
132. McVey Neufeld K.A., Perez-Burgos A., Mao Y.K. et al. The gut microbiome restores intrinsic and extrinsic nerve function in germ-free mice accompanied by changes in calbindin. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015;**27**(5):627–636.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12534>
133. Mawe G.M. Colitis-induced neuroplasticity disrupts motility in the inflamed and post-inflamed colon. *J. Clin. Invest.* 2015;**125**(3):949–955.
<https://doi.org/10.1172/JCI76306>
134. Zhao C., Zhou X., Shi X. The influence of Nav1.9 channels on intestinal hyperpathia and dysmotility. *Channels (Austin)*. 2023;**17**(1):2212350.
<https://doi.org/10.1080/19336950.2023.2212350>
135. Fung C., Koussoulas K., Unterweger P. et al. Cholinergic submucosal neurons display increased excitability following in vivo cholera toxin exposure in mouse ileum. *Front. Physiol.* 2018;**9**:260. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00260>
136. Frieling T., Palmer J.M., Cooke H.J. et al. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after infection with *Trichinella spiralis*. *Gastroenterology*. 1994;**107**(6):1602–1609.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90798-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90798-6)
137. Chen Z., Suntres Z., Palmer J. et al. Cyclic AMP signaling contributes to neural plasticity and hyperexcitability in AH sensory neurons following intestinal *Trichinella spiralis*-induced inflammation. *Int. J. Parasitol.* 2007;**37**(7):743–761.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2006.12.018>
138. Frieling T., Cooke H.J., Wood J.D. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after sensitization to milk antigen. *Am. J. Physiol.* 1994;**267**(6 Pt 1):G1087–G1093.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1087>

139. Linden D.R. Enhanced excitability of guinea pig ileum myenteric AH neurons during and following recovery from chemical colitis. *Neurosci. Lett.* 2013;**545**:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.021>
140. Liu S., Hu H.Z., Gao C. et al. Actions of cysteinyl leukotrienes in the enteric nervous system of guinea-pig stomach and small intestine. *Eur. J. Pharmacol.* 2003;**459**(1):27–39. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02820-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02820-0)
141. Docsa T., Sipos A., Cox C.S. et al. The role of inflammatory mediators in the development of gastrointestinal motility disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;**23**(13):6917. <https://doi.org/10.3390/ijms23136917>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маслюков Петр Михайлович – д-р мед. наук; проф.; зав. каф. нормальной физиологии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация
E-mail: mpm@ysmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>

Порсева Валентина Вячеславовна – д-р мед. наук; доц. каф. патофизиологии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация
E-mail: vvporseva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2814-7656>

Будник Антонина Францевна – канд. мед. наук; доц., Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация
E-mail: budnik74@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3333-5865>

Сальников Евгений Валентинович – д-р биол. наук; зав. каф. биологии с генетикой, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация
E-mail: salnikov_evgeny@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0594-8430>

Поступила в редакцию 03.02.2026
После доработки 22.03.2026
Принята к публикации 04.04.2026

ABOUT THE AUTHORS

Masliukov, Petr M. – Ph.D. (Medicine); Full Professor; Head of the Department of Normal Physiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
E-mail: mpm@ysmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>

Porseva, Valentina V. – Ph.D. (Medicine); Associate Professor, Department of Pathophysiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
E-mail: vvporseva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2814-7656>

Budnik, Antonina F. – Cand. Sc. (Medicine); Associate Professor, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation
E-mail: budnik74@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3333-5865>

Salnikov, Evgeny V. – Ph.D. (Biology); Head of the Department of Biology with Genetics, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
E-mail: salnikov_evgeny@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0594-8430>

Received February 03, 2026
Revised March 22, 2026
Accepted April 04, 2026