

# Ocena zmian zachodzących wraz z wiekiem w jelitowym układzie nerwowym i ich wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego

Agata Szymaszkiewicz<sup>1</sup>,

Kamil Szymaszkiewicz<sup>2</sup>,

Jakub Fichna<sup>1</sup>,

Marta Zielińska<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Zakład Biochemii, Katedra Chemii i Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_367](https://doi.org/10.18388/pb.2021_367)

✉ autor korespondujący: [marta.zielinska@umed.lodz.pl](mailto:marta.zielinska@umed.lodz.pl)

**Finansowanie:** Praca ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach grantu naukowego Diamentowy Grant (#0064/DIA/2017/46) oraz ze środków na działalność statutową dla Zakładu Biochemii, Katedry Chemii i Biochemii Medycznej (Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 503/1-156-04/503-11-001-19-00 dla JF).

## STRESZCZENIE

Zaparcia występują częściej w grupie starszych pacjentów, ponieważ wraz z wiekiem dochodzi do spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego. Zaparcia powstają wskutek m.in. zaburzeń motoryki jelit, upośledzenia funkcji ochronnej pełnionej przez barierę jelitową, co jest powiązane z uszkodzeniem bariery jelitowej i w konsekwencji zmianami we wchłanianiu i wydzielaniu wody oraz jonów. W organizmie osób starszych dochodzi także do zaburzeń działania jelitowego układu nerwowego, ponadto wraz z wiekiem w organizmie następuje zakłócenie procesu produkcji i wydzielania hormonów jelitowych, jak również komórki układu odpornościowego (w zwiększonej liczbie) infiltrują przewód pokarmowy, co wiąże się z nadmierną produkcją czynników prozapalnych. W ramach niniejszego przeglądu literatury omówione zostaną zmiany zachodzące w obrębie jelitowego układu nerwowego pod wpływem starzenia się organizmu, ich znaczenie dla funkcjonowania organizmu oraz czynniki mające na to wpływ.

## WPROWADZENIE

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w Polsce obserwuje się zmianę struktury społeczeństwa – wskazuje się na wydłużony czas życia przy jednoczesnym obniżeniu poziomu dzietności – co prowadzi tzw. „starzenia się społeczeństwa” [1]. Wraz z wiekiem zaburzeniu ulega działanie wszystkich narządów i układów, a co szczególnie istotne, oprócz zmian w czynności narządów, zwiększa się ryzyko występowania wielu chorób, m.in. ze strony układu krążenia, układu nerwowego czy przewodu pokarmowego. Podłoże tych zmian jest wieloczynnikowe, a wśród bezpośrednich przyczyn wymienia się przede wszystkim: upośledzenie mechanizmów naprawczych w tkankach, zakłócenie procesu apoptozy komórek, osłabioną ochronę przed szkodliwym wpływem stresu oksydacyjnego, uszkodzenie barier obronnych organizmu (takich jak np. bariera naskórkowa czy jelitowa), czy nieadekwatna odpowiedź zapalna. W publikacjach naukowych z ostatnich lat opisuje się zjawisko ściśle związane ze starzeniem się organizmu, tzw. *inflammaging*, wywodzące się połączenia dwóch angielskich terminów: ang. *inflammation* (stan zapalny) oraz ang. *aging* (starzenie) [2]. *Inflammaging* charakteryzuje się występowaniem przewlekłego stanu zapalnego o niskim lub umiarkowanym stopniu nasilenia, który ulega nasileniu wraz z wiekiem. Istotą tego zjawiska jest nadmierne pobudzenie układu odpornościowego, co znajduje odzwierciedlenie m.in. w zwiększonym stężeniu cytokin prozapalnych w krwiobiegu [3].

Biorąc pod lupę przewód pokarmowy, uwagę zwraca przede wszystkim postępujące z wiekiem spowolnienie perystaltyki jelit, osłabiona absorpcja składników odżywczych, co przekłada się na zaburzony metabolizm leków, większą podatność na działanie czynników infekcyjnych czy nasiloną reakcję zapalną, a to z kolei może sprzyjać rozwojowi nowotworów przewodu pokarmowego.

Oceniono, że ponad 20% pacjentów w wieku podeszłym cierpi z powodu zaparc o podłożu czynnościowym, czyli takich bez uchwytnej przyczyny organicznej, jak np. nowotwór czy choroba zapalna jelit. Ponadto, blisko 15% populacji geriatrycznej wymaga stosowania leków ułatwiających wypróżnianie [4]. Wśród pacjentów w starszym wieku, którzy wymagają hospitalizacji, 67% zmaga się z zaparciami o podłożu czynnościowym [5]. W badaniu z 2020 roku Deb i wsp. [6] ocenili, że blisko 10% spośród pacjentów powyżej 65. roku życia spełnia kryteria rzymskie IV dla zaparc o podłożu czynnościowym: u 6,5% pacjentów geriatrycznych zdiagnozowano zaparcia czynnościowe, u 1,7% osób rozpoznano postać zaparciową zespołu jelita drażliwego, a 1,1% pacjentów objętych oceną cierpi na zaparcia związane z terapią lekami opioidowymi (ang. *opioid-induced constipation*) [7].

Tabela 1. Podsumowanie zmian zachodzących w starzejącym się przewodzie pokarmowym.

Aspekt	Składowe (funkcja)	Zmiany zachodzące pod wpływem starzenia się organizmu	Literatura
Motoryka przewodu pokarmowego: Dysfagia Zaleganie treści pokarmowej w żołądku Spowolnienie pasażu jelitowego w jelicie cienkim Zatrzymanie stolca	<b>Komórki mięśniowe</b> (pasaż treści pokarmowej)	Spadek gęstości rozmieszczenia komórek mięśniowych Osłabiona kurczliwość komórek mięśniowych Zaburzenia komunikacji międzykomórkowej lub zahamowanie wiązania białek związanych z kurczliwością mięśni (białko szoku cieplnego 27 (ang. <i>heat shock protein 27</i> , HSP27) z tropomiozyną czy z aktyną) Dysregulacja sygnalizacji wapniowej w mięśniach gładkich (spadek poziomu wewnątrzkomórkowego Ca <sup>2+</sup> , zwiększenie zapasów Ca <sup>2+</sup> w mitochondriach i siateczce śródplazmatycznej) Zaburzenia struktury i funkcji mitochondriów	[50–53]
	<b>ENS</b> (koordynowanie prawidłowego działania przewodu pokarmowego)	Zmiany w obrębie jelitowego układu nerwowego zostały opisane w tekście	
	<b>Oś mózgowo-jelitowa</b> (dwutorowa komunikacja z OUN)	Zmniejszenie gęstości włókien nerwowych w przewodzie pokarmowym Zaburzenia przekaźnictwa współczulnego i przywspółczulnego w obrębie przewodu pokarmowego Osłabienie sygnalizacji czuciowej dośrodkowej z przewodu pokarmowego Zmniejszenie wielkości i liczby neuronów w zwoju korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych (ang. <i>dorsal root ganglion</i> , DRG)	[36,54,55]
Bariera jelitowa: Zaburzone procesy odbudowy warstwy nabłonkowej Większa podatność na działanie czynników szkodliwych Osłabiona odpowiedź komórkowa na obce antygeny	<b>Enterocyty</b> (absorpcja, bariera jelitowa)	Wzrost proliferacji i apoptozy enterocytów Wzrost ekspresji β-defensyny, angiogeniny czy białka podobnego do rezystyny w jelicie cienkim Zmniejszona produkcja IL-8 z wiekiem – osłabiona odpowiedź na infekcję bakteryjną	[56–59]
	<b>Komórki macierzyste</b> (odnowa warstwy nabłonkowej bariery jelitowej)	Osłabiona zdolność odnowy komórkowej składowych bariery jelitowej Mniejsza żywotność i pro-apoptotyczny fenotyp komórek macierzystych Zmniejszona zdolność do odnowy bariery jelitowej po uszkodzeniu	[60]
	<b>Komórki kubkowe</b> (produkcja śluzu)	Zwiększenie liczby tych komórek w jelicie cienkim, zmniejszenie liczebności w jelicie grubym Różnice w grubości warstwy śluzu powlekającego powierzchnię jelit (ścierczenie w jelicie krętym i w jelicie grubym, bez zmian w żołądku i dwunastnicy)	[61–65]
	<b>Komórki enteroendokryne</b> (uczestniczą w trawieniu poprzez wydzielanie m.in. cholecystokininy oraz peptydów podobnych do glukagonu (GLP-1, GLP-2))	Zwiększona liczba i aktywność komórek K Zwiększona liczba komórek enterochromafilnych, zaangażowanych w wydzielanie serotoniny	[66,67]
	<b>Komórki M</b> (funkcjonalnie związane z kępkami Peyera, pobierają antygeny ze światła jelita i przekazują je głębiej makrofagom i komórkom dendrytycznym)	Liczba dojrzałych komórek M spada wraz z wiekiem Funkcja tych komórek ulega upośledzeniu pod wpływem starzenia się, co jest widoczne m.in. przez znaczną redukcję produkcji przeciwciał przeciwko pochłoniętym przez komórki M obcym antygenom przez limfocyty B, zahamowanie proliferacji limfocytów T i osłabienie produkcji cytokin przez limfocyty T	[68,69]
	<b>Komórki Panetha</b> (uczestniczą w reakcji obronnej organizmu zawierają lizozym, immunoglobulinę A, TNF-alfa, biorą udział w fagocytozie)	Zmniejszona ekspresja lizozymu (uznawanego za marker komórek Panetha) w jelicie cienkim Zwiększona produkcja białka Notum, będącego inhibitorem zdolności regeneracyjnych nabłonka jelitowego	[63,70]
	<b>Układ odpornościowy</b> Przewlekły stan zapalny Osłabienie mechanizmów obronnych organizmu	Zaburzenie równowagi pomiędzy poziomem cytokin pro- i przeciwzapalnych Nadmierna produkcja i podwyższone stężenie IL-1, IL-6, TNF-α, IL-18 w krwiobiegu Zaburzenia migracji limfocytów T do kępek Peyera w jelicie Zahamowanie wędrówki limfoblastów z kępek Peyera w kierunku błony śluzowej Upośledzenie funkcji komórek dendrytycznych	[71–74]

Problem zaparc w grupie pacjentów geriatrycznych jest bardzo złożony. Dużą rolę odgrywają tutaj czynniki związane ze stylem życia, takie jak: nieodpowiednia dieta (zbyt niska podaż błonnika), mała ilość przyjmowanych płynów oraz siedzący/leżący tryb życia. Istotnym aspektem są także choroby współwystępujące (takie jak np. niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, cukrzyca, czy choroby układu nerwowego, na czele z chorobą Parkinsona) oraz związana z nimi farmakoterapia. Jako czynnik predysponujący do zaburzeń wypróżniania u kobiet zaliczana jest także dysfunkcja mięśni dna miednicy.

Obok opisanych wyżej aspektów ważne są również zmiany w przewodzie pokarmowym zachodzące pod wpływem starzenia się na poziomie molekularnym. Wraz z wiekiem dochodzi do zaburzenia motoryki jelit, a także upośledzenia procesu produkcji i wydzielania hormonów jelitowych, uszkodzenia bariery jelitowej, infiltracji przewodu pokarmowego przez komórki układu odpornościowego czy nadmiernej produkcji czynników prozapalnych. Zmiany molekularne zachodzące w przewodzie pokarmowym pod wpływem starzenia się organizmu oraz czynniki wpływające na ten proces zostały podsumowane w Tabeli 1. Znaczenie zmian związanych ze starzeniem się przewodu pokarmowego przedstawia Tabela 2.

W ramach niniejszego artykułu przeglądowego przeanalizowaliśmy zmiany molekularne zachodzące w jelitowym układzie nerwowym (ang. *enteric nervous system*, ENS), będącym „centrum dowodzenia” koordynującym funkcje wszystkich komórek w przewodzie pokarmowym, a tym samym większość procesów tam zachodzących (tj. motoryka, sekrecja/absorpcja, bariera jelitowa, odpowiedź immunologiczna czy kontrola uwalniania neurotransmiterów) pod wpływem starzenia się organizmu.

## STRUKTURA JELITOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Swoją budową jelitowy układ nerwowy przypomina ośrodkowy układ nerwowy (OUN) ze względu na to, że składa się z neuronów i towarzyszących im komórek glejowych, podobnych w swojej strukturze i funkcji do obecnych w OUN astrocytów.

W oparciu o pełnione funkcje, wśród neuronów występujących w jelitowym układzie nerwowym można wyodrębnić kilka grup komórek nerwowych: wewnętrzne pierwotne neurony wstępujące (ang. *intrinsic primary afferent neurons*, IPANs, pełniące funkcje sensoryczne), interneurony (integrujące sygnały) oraz motoneurony (generujące sygnał) [8].

Neurony i komórki glejowe w jelitowym układzie nerwowym zgrupowane są w dwa sploty nerwowe (Ryc. 1): splot mięśniówkowy (ang. *myenteric plexus*, MP) oraz splot podśluzówkowy (ang. *submucosal plexus*, SP). Pierwszy z nich kontroluje motorykę przewodu pokarmowego podczas, gdy, neurony tworzące SP uczestniczą w regulacji sekrecji i absorpcji wody/elektrolitów w jelitach.



Rycina 1. Struktura jelitowego układu nerwowego.

Bardzo ważnym aspektem dla prawidłowego działania przewodu pokarmowego jest tzw. oś mózgowo-jelitowa, na którą składają się włókna nerwowe autonomiczne i czuciowe. Sygnały w obrębie tej osi przekazywane są w obu kierunkach – zarówno OUN może wpływać na działanie przewodu pokarmowego, jak i przewód pokarmowy oddziałuje na OUN. Wzajemna relacja między mózgiem a jelitami stanowi obiekt zainteresowań badaczy od dziesięcioleci i pomimo wnikliwych badań pozostaje nie do końca zgłębiona. Oprócz włókien nerwowych łączących te dwa układy, istotną rolę we wzajemnej komunikacji pełnią hormony wydzielane przez komórki enteroendokrynne w przewodzie pokarmowym i neurony ośrodkowego układu nerwowego. W ścisłym związku z osią mózgowo-jelitową pozostaje mikrobiota jelitowa, która wpływa na wszystkie aspekty kluczowe dla prawidłowego działania przewodu pokarmowego [9].

Tabela 2. Znaczenie zmian związanych ze starzeniem się przewodu pokarmowego

Aspekt	Zmiana	Znaczenie
Przepuszczalność bariery jelitowej	Wzrost przepuszczalności bariery jelitowej	Wzrost ryzyka szkodliwego wpływu substancji egzogennych Nadmierna reakcja zapalna
Mechanowrażliwość	Spadek wrażliwości jelita na bodźce mechaniczne	Zaburzona reakcja na rozwijającą się patologię w świetle jelit (np. stan zapalny, proces nowotworowy) Zaburzony automatyzm pracy jelit
Stres oksydacyjny	Zaburzenie równowagi oksydacyjnej ustroju	Przyspieszona degeneracja komórek
Stan zapalny	Zwiększona produkcja cytokin prozapalnych Osłabiona odpowiedź humoralna	Przewlekły stan zapalny Osłabienie odporności organizmu
Mikrobiota jelitowa	Zmiany składu mikrobioty jelitowej	Zaburzona homeostaza przewodu pokarmowego (zaburzenie funkcji jelit, zaburzenia procesów trawienia, nadmierna reakcja zapalna)

## NEURONY

### NEURONY SPLOTU MIĘŚNIÓWKOWEGO

Większość badań na zwierzętach wskazuje, że wraz z wiekiem liczba neuronów w obrębie spłotu mięśniówkowego spada [10–13]. Phillips i wsp. [14] dogłębnie przeanalizowali proces utraty komórek nerwowych w jelitowym układzie nerwowym postępujący pod wpływem starzenia się u szczurów (szczep: Fisher 344). Wykazano, że w żołądku tych zwierząt populacja neuronów nie ulega istotnym zmianom przez pierwsze 24 miesiące życia. Pierwsze zmiany zostały odnotowane w 27. miesiącu życia szczurów. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy poszczególnymi częściami żołądka. Dla porównania, w jelicie cienkim, jak i grubym, zanik neuronów wystąpił już w 12. miesiącu życia zwierząt. W badaniu przeprowadzonym przez Thrasivoulou i wsp. [15] na innym szczepie szczurów (Sprague-Dawley) nie zaobserwowano istotnych zmian w populacji neuronów spłotu mięśniówkowego jelita cienkiego przez 12 miesięcy ich życia. Następnie, w bardzo krótkim okresie czasu (pomiędzy 12. a 13. miesiącem życia) doszło do gwałtownego spadku liczby komórek nerwowych.

W badaniu na myszach autorstwa El-Salhy i wsp. [13] odnotowano, że w splocie mięśniówkowym dwunastnicy i jelita grubego liczba neuronów zmniejszyła się pomiędzy 3. a 12. miesiącem życia. Następnie, przez kolejnych 12 miesięcy nie zaobserwowano dodatkowych zmian. Zasugerowano, że w tym przypadku proces starzenia zakończył się po osiągnięciu przez myszy dojrzałości w 12. miesiącu życia. W przeciwieństwie do wcześniejszych obserwacji na szczurach [14], El-Salhy opisuje znaczną utratę neuronów w żołądku 12-miesięcznych myszy (w porównaniu do 3-miesięcznych). Podobnie jak w jelitach, w okresie od 12. do 24. miesiąca życia nie odnotowano istotnych zmian w populacji neuronów spłotu mięśniówkowego w żołądku. Phillips i wsp. [14] sformułowali kilka obserwacji dotyczących sposobu, w jaki starzeje się MP. Po pierwsze, zaobserwowano swoisty gradient zmian: proksymalna część przewodu pokarmowego ulega zmianom wolniej niż część dystalna. Po drugie, nawet w obrębie jednego narządu obserwuje się różnice w szybkości degeneracji komórek układu nerwowego. Po trzecie, spadek liczby neuronów ma charakter liniowy.

Różnice widoczne w opisywanych wyżej badaniach mogą wynikać z odrębności gatunkowych, a także z różnic w metodyce. Analizując zmiany zachodzące w obrębie jelitowego układu nerwowego, należy przyrzeć się poszczególnym populacjom neuronów budującym spłot mięśniówkowy: nitrergicznym oraz cholinergicznym. Te pierwsze należą zwykle do grupy hamujących motoneuronów, podczas gdy neurony cholinergiczne są różnicowane czynnościowo (interneurony, neurony czuciowe oraz pobudzające motoneurony) [16].

Korzystając z technik immunohistochemicznych wyodrębniono populację neuronów nitrergicznymi (wykazujących ekspresję dla dehydrogenazy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego NADPHd). Wykazano, że

wraz z wiekiem, pomimo spadku ogólnej liczby neuronów w MP, w jelicie cienkim i grubym nie dochodzi do zmian w populacji neuronów nitrergicznymi [17–20]. Za marker swoisty dla neuronów nitrergicznymi uznaje się również neuronalną syntazę tlenu azotu (nNOS). Produkowany przez nNOS tlenek azotu jest bardzo ważnym neuroprzekaźnikiem z punktu widzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, dlatego że uczestniczy on w procesach relaksacji mięśni jelit, dzięki czemu odpowiada za prawidłowy pasaż treści przez układ trawienny. W badaniu autorstwa Takahashi i wsp. [21] wykazano, że wraz z wiekiem w jelicie grubym szczurów ekspresja neuronalnej syntazy tlenu azotu ulega obniżeniu. Zaobserwowano także, że wraz z wiekiem liczba immunopozytywnych komórek wykazujących ekspresję dla nNOS w jelicie grubym spada. Zasugerowano, że zmniejszona synteza i ekspresja nNOS mogą być przyczyną spowolnionego pasażu żołądkowo-jelitowego obserwowanego u starszych osobników.

Wykorzystując przeciwciała przeciwko acetylotransferazie choliny (ChAT), wyodrębniono populację neuronów cholinergicznymi [22]. Większość badań nad populacją tej grupy neuronów u zwierząt wskazuje, że liczba tych komórek w MP wraz z wiekiem spada. W artykule autorstwa Cowen i wsp. [23] opisano, że w jelicie krętym 16-miesięcznych szczurów wystąpiła znaczna utrata neuronów cholinergicznymi w porównaniu z młodszymi zwierzętami (4–6-miesięcznymi). Neurony cholinergiczne wykazują ekspresję dla białek wiążących wapń: kalretininy i kalbindyny. Jednak większość neuronów cholinergicznymi w obrębie MP charakteryzuje się obecnością pierwszego z białek [24]. Oceniono, że w jelicie krętym szczurów 17-miesięcznych liczba neuronów wykazujących ekspresję dla kalretininy ulega zmniejszeniu o około 30%, w tym samym czasie liczebność komórek nerwowych zawierających kalbindynę spada o około 50% na przestrzeni kilkunastu miesięcy życia [24,25]. Ze względu na rolę, jaką pełnią neurony cholinergiczne (pobudzanie komórek mięśniowych), jedna z hipotez zakłada, że ich utrata wraz z wiekiem może prowadzić do zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, a w konsekwencji do zaparć.

### NEURONY SPLOTU PODŚLUZÓWKOWEGO

W przeciwieństwie do spłotu mięśniówkowego, istotnie mniej prac naukowych opisuje zmiany zachodzące z wiekiem w obrębie spłotu podśluzówkowego (SP), co może wynikać z większych trudności metodologicznych związanych z izolacją SP i jego hodowlą. W literaturze opisano postępującą utratę neuronów tego spłotu pod wpływem starzenia się organizmu w jelicie grubym szczurów [26]. Najbardziej widoczne zmiany odnotowano w 12. miesiącu życia, zmiany te postępowywały aż do śmierci zwierzęcia. Nie odnotowano różnic pomiędzy częścią proksymalną a dystalną jelita grubego [26]. Obserwacje poczynione przez El-Salhy [13] na temat starzenia się spłotu podśluzówkowego wyizolowanego z mysiego przewodu pokarmowego (od żołądka do jelita grubego) są spójne z tymi opisywanymi dla MP. Przez pierwsze 12 miesięcy życia zwierząt odnotowano istotną utratę neuronów w SP. Aż do 24. miesiąca życia nie było istotnych zmian.

Wnikliwej analizie poddano także przewód pokarmowy człowieka. Jedno z pierwszych badań na ten temat wskazuje na zmniejszenie całkowitej liczby neuronów we wszystkich częściach jelita grubego (od okrężnicy wstępującej aż do esicy) o 37% u pacjentów powyżej 65. roku życia w porównaniu do młodszych (20-35 lat) [27]. Podobny trend został zaobserwowany przez de Souza i wsp. [28] w jelicie cienkim (począwszy od dwunastnicy, przez część proksymalną jelita czczego i dystalną jelita krętego): całkowita liczba komórek nerwowych była niższa o przynajmniej 34% w grupie pacjentów powyżej 65. roku życia w porównaniu do pacjentów 20-35-letnich. Dokładniejszą analizę populacji neuronów tworzących ENS przedstawiono w pracy autorstwa Bernard i wsp. [29], gdzie porównano komórki nerwowe obu splotów nerwowych jelita grubego 16 pacjentów w wieku od 33 do 99 lat. Oceniono, że wraz z wiekiem całkowita liczba neuronów w MP spada. Podobnie ma to miejsce w przypadku komórek nerwowych cholinergicznym (ChAT pozytywnych), podczas gdy liczba neuronów nitrergicznym (nNOS pozytywnych) pozostaje niezmienną. Obserwacji poddano także neurony w obrębie SP. W przeciwieństwie do MP, całkowita liczba komórek nerwowych SP nie ulega zmianie pod wpływem starzenia się organizmu.

W 2019 roku opublikowano wyniki badań nad starzeniem się jelitowego układu nerwowego w jelicie grubym u ludzi (do badania włączono w sumie 239 pacjentów, których podzielono na dwie grupy: poniżej 60. roku życia i powyżej 70. roku życia). Przeprowadzono dokładną analizę neuronów ENS u uczestników badania. W proksymalnej części jelita grubego liczba neuronów tworzących splot mięśniówkowy była niższa w porównaniu do części dystalnej okrężnicy. Zaobserwowano, że ogólna liczba neuronów w MP nie zależy od wieku pacjentów, co jest sprzeczne z wynikami otrzymywanymi we wcześniejszych badaniach. Wykazano, że liczba neuronów nNOS pozytywnych nie ulega zmianie pod wpływem starzenia się przewodu pokarmowego, co jest zgodne z doniesieniami z poprzednich badań. Kontrowersyjne doniesienia dotyczą populacji neuronów cholinergicznym (ChAT pozytywnych). Wykazano, że ich liczba w okrężnicy wstępującej wzrasta z wiekiem, co całkowicie odbiega od wszystkich dotychczasowych raportów na ten temat. Liczba neuronów cholinergicznym w okrężnicy zstępującej nie różni się pomiędzy grupami.

## ROZBIEŻNOŚCI

Wyniki dotychczasowych badań nad starzeniem się jelitowego układu nerwowego są rozbieżne, niejednokrotnie się wykluczają. Dotyczy to zarówno eksperymentów na zwierzętach, jak i tych wykonanych w materiale biologicznym uzyskanym od pacjentów.

W badaniach na zwierzętach najważniejsze znaczenie wydaje się mieć fakt, że w cytowanych pracach korzystano z różnych gatunków i szczepów zwierząt. Nie bez wpływu pozostają różnice w diecie, mikrobiocie jelit czy narażeniu badanych osobników na stres. Brak bezpośredniego przełożenia wyników badań na zwierzętach na warunki kliniczne może wynikać z relatywnie krótkiego czasu życia gryzoni, zróżnicowanego tempa metabolizmu oraz odmiennej fizjologii przewodu pokarmowego tych ssaków (np. fakt, że gryzonie w przeciwieństwie do ludzi nie wymiotują lub z uwagi na rozbieżności w regulacji neurohormonalnej, np. brak hormonu motyliny u gryzoni, różnice w ekspresji i funkcji receptorów dla neurohormonów np. serotoniny, melatoniny czy neuropeptydu Y [30]).

W badaniach klinicznych należy przede wszystkim zwrócić uwagę, że do czasu opublikowania badania autorstwa Broad i wsp. [31], w większości prac nad starzeniem się jelitowego układu nerwowego grupy badawcze były bardzo małe (liczące po kilkunastu pacjentów), niewystarczające do wykluczenia wpływu różnorodności genetycznej uczestników badania. Nie przywiązywano dużej uwagi do tego, iż poszczególne części przewodu pokarmowego (nawet proksymalna i dystalna część okrężnicy) znacząco różnią się w badanym zakresie – skupiono się wyłącznie na jednej części przewodu pokarmowego, co nie odzwierciedlało zmian zachodzących z wiekiem. Bardzo istotny jest także fakt, że w cytowanych badaniach dokonuje się jedynie oceny zmian morfologicznym bez zestawienia z ich funkcją. Broad i wsp. [31] tłumaczą, że obserwowane różnice mogą wynikać także z rozbieżności metodologicznym (wykorzystali pełnościennne fragmenty jelita utrwalone w parafinie, podczas gdy we wcześniejszych badaniach Bernard i wsp. [29] wykonywali barwienia na mrożonych tkankach) oraz odmiennym metod analizy: Bernard i wsp. analizowali trend liniowy zmian liczby neuronów z wiekiem, a w badaniu autorstwa Broad i wsp. porównano wyniki dla dwóch grup pacjentów.

Zmiany zachodzące w obrębie ENS pod wpływem starzenia się zostały podsumowane na rycinie 2 (Ryc. 2).



**Rycina 2.** Podsumowanie zmian zachodzących w jelitowym układzie nerwowym wraz z wiekiem. ChAT+, neurony wykazujące ekspresję dla cholino transferazy; NADPHd+, neurony wykazujące ekspresję dla dehydrogenazy NADPH; nNOS, neurony wykazujące ekspresję dla neuronalnej syntazy tlenu azotu (II)

## ZNACZENIE OBSERWOWANYCH ZMIAN

W przeciwieństwie do dotychczasowych doniesień na temat zmian w populacji neuronów cholinergicznym wraz z wiekiem Broad i wsp. wykazali, że liczba tych neuronów wzrasta z wiekiem w okrężnicy wstępującej, a w okrężnicy zstępującej nie zmienia się mimo upływu czasu. Nie rozstrzygnięto, jakie znaczenie ma zwiększona detekcja komórek nerwowych ChAT pozytywnych. Autorzy badania odnoszą się do wcześniejszych publikacji, w których jedną z najwcześniejszych oznak neurodegeneracji są zaburzenia transportu ChAT z cytoplazmy neuronów do zakończeń aksonalnych [32,33]. Zaburzony transport ChAT skutkowałby nagromadzeniem się tego enzymu w komórkach nerwowych i tym samym zwiększonego stopnia detekcji.

Ponadto Broad i wsp. [31] po raz pierwszy skorelowali morfologiczne zmiany w jelitach z ich czynnością. Wykorzystując pełnościenne fragmenty jelita grubego, uzyskane od pacjentów operowanych z powodu nowotworu jelita, zbadano czy pomiędzy pacjentami w różnym wieku (poniżej 60. roku życia vs. powyżej 70. roku życia) obserwowane są różnice w zakresie odpowiedzi nerwowo-mięśniowej na stymulację polem elektrycznym (ang. *electrical field stimulation*, EFS). Odnotowano, że wraz z wiekiem w okrężnicy wstępującej w odpowiedzi na stymulację kurczliwości dochodzi w większym stopniu do wydłużonej relaksacji mięśni niż ich skurczów mięśniówki. Nie zaobserwowano takiego zjawiska ani żadnych różnic w odpowiedzi na stymulację EFS u pacjentów różnych grup wiekowych w obrębie okrężnicy zstępującej.

Przeanalizowano dogłębnie sygnalizację cholinergiczną i nitrergiczną w grupie pacjentów dorosłych i tych w podeszłym wieku. Wykorzystując związki hamujące selektywnie przekazywanie cholinergiczne (atropina) i nitrergiczne (ester metylowy N $\omega$ -nitro-L-argininy, L-NAME), wykazano, że w okrężnicy wstępującej wraz z wiekiem dochodzi do osłabienia przekazywania cholinergicznego, podczas gdy sygnalizacja nitrergiczna nie ulega zmianom. Odnotowana we wcześniejszych etapach badania wydłużona faza relaksacji mięśni w okrężnicy wstępującej starszych pacjentów wynika z dominacji komponenty nitrergicznej nad osłabioną sygnalizacją cholinergiczną. Z kolei w dystalnej części jelita grubego nie zaobserwowano żadnych różnic w tym zakresie. Opiswane zmiany mogą leżeć u podstaw spowolnienia perystaltyki występującego wraz z wiekiem.

## KOMÓRKI GLEJOWE

Jelitowe komórki glejowe (ang. *enteric glial cells*, EGC), będące obok neuronów głównym elementem jelitowego układu nerwowego, na początku były traktowane jako podpora ENS. Z czasem lepiej poznano ich funkcje, które okazały się kluczowe dla prawidłowego działania przewodu pokarmowego. Jelitowe komórki glejowe stanowią niejako „pomost” między komórkami nerwowymi a nabłonkowymi, mięśniowymi czy komórkami układu odpornościowego. Wykazano, że EGC uczestniczą w komunikacji interneuralnej w obrębie jelitowego układu nerwowego, gdyż posiadają umiejętność wydzielania i uwalniania neurotransmiterów [34].

W badaniu na szczurach autorstwa Phillips i wsp. [35] opisano zmniejszenie liczby komórek glejowych w MP na całej długości przewodu pokarmowego (od dwunastnicy aż do okrężnicy) wraz z wiekiem. W odbytnicy odnotowano spadek liczby komórek glejowych, jednak różnice te nie były tak istotne, jak w proksymalnych częściach przewodu pokarmowego. Opisano, że zmianom w populacji komórek glejowych w MP towarzyszyła także utrata neuronów. Niektóre badania wskazują, iż postępująca utrata komórek glejowych może być poprzedzona degeneracją neuronów w obrębie ENS [36]. Niemniej obserwowana w badaniach na szczurach utrata neuronów może być także związana z obniżeniem ich reaktywności w badaniach immunohistochemicznych. Inną możliwością jest nadmierna proliferacja gleju jelitowego w odpowiedzi na utratę neuronów wraz z wiekiem [36]. Co ciekawe, nie opisano dotychczas zmian zachodzących w komórkach glejowych w obrębie SP.

## CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA STARZENIE SIĘ PRZEWODU POKARMOWEGO

Czynniki te podsumowane zostały w Tabeli 3.

## WPŁYW DIETY NA KOMÓRKI JELITOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Odpowiednio zbilansowana dieta uznawana jest za fundament zdrowia oraz zdrowego starzenia się. Nie inaczej jest w przypadku „starzenia się” komórek układu nerwowego. Restrykcje w liczbie przyjmowanych kalorii uważane są za jeden z ważniejszych czynników neuroprotektoryjnych, m.in. ze względu na swój wpływ na zwiększenie ekspresji genów kodujących białka opiekuńcze, czynniki neurotroficzne [37] czy geny mitochondrialne [38]. Z uwagi na liczne doniesienia o korzystnym wpływie lekkostrawnej diety na procesy starzenia ośrodkowego układu nerwowego, zbadano jak obniżenie kaloryczności pokarmów wpłynie na jelitowy układ nerwowy. U szczurów, u których nie wprowadzono ograniczeń w dostępie do pożywienia, odnotowano 50% spadek liczby neuronów w wieku 24 miesięcy (w porównaniu do 6-miesięcznych), podczas gdy u szczurów poddanych reżimowi kalorycznemu, liczba komórek nerwowych nie uległa zmianie (nawet u zwierząt 30-miesięcznych) [19]. Równocześnie, ograniczenia w diecie okazały się mieć negatywny wpływ na EGC w jelicie grubym: reżim kaloryczny doprowadził do zmniejszenia ich liczby oraz do hipertrofii tych komórek [39].

W badaniach na myszach wykazano, że dieta o wysokiej zawartości tłuszczu prowadziła do postępującej utraty neuronów w MP w jelicie cienkim. Nie miało to jednak wpływu na komórki nerwowe tworzące SP jelita cienkiego [40]. Ponadto odnotowano szkodliwy wpływ wysokotłuszczowej diety na populację EGC w SP w dwunastnicy myszy, jednak bez wpływu na tę grupę komórek w MP [41].

## WPŁYW STRESU OKSYDACYJNEGO NA KOMÓRKI JELITOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Komórki układu nerwowego są szczególnie wrażliwe na stres oksydacyjny ze względu na swój relatywnie duży

**Tabela 3.** Czynniki wpływające na populację komórek tworzących jelitowy układ nerwowy.

Czynnik	Wpływ czynnika	Znaczenie
Reżim kaloryczny	Działanie neuroprotektoryjne	Ograniczenie kaloryczności przyjmowanych posiłków zahamowało postępującą z wiekiem utratę neuronów MP
	Niekorzystny wpływ na EGC	Zmniejszenie liczby oraz hipertrofia EGC w jelicie grubym
Dieta wysokotłuszczowa	Wpływ czynnika zależny od lokalizacji komórek	Utrata neuronów w MP jelita cienkiego; Brak wpływu na neurony w SP jelita cienkiego
		Szkodliwy wpływ EGC w SP w dwunastnicy myszy, bez wpływu na tę grupę komórek w obrębie MP
Stres oksydacyjny	Degeneracja neuronów w ENS	Zwiększona podatność neuronów na stres oksydacyjny Wraz z wiekiem wzrasta podatność neuronów tworzących ENS na działanie menadionu będącego generatorem reaktywnych form tlenu
Mechanowrażliwość	Zmniejszenie mechanowrażliwości z wiekiem	Oslabiony odbiór bodźców mechanicznych z przewodu pokarmowego może skutkować spowolnieniem perystaltyki oraz opóźnioną reakcją organizmu na toczącą się w jelitach patologię
Układ tachykininergiczny	Wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego	Zablokowanie aktywności receptora NK2 skutkuje wydłużeniem czasu pasażu treści pokarmowej w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego u młodszych myszy, brak działania u starszych zwierząt

rozmiar, wysoką aktywność metaboliczną oraz niewielkie zdolności antyoksydacyjne. Jak zaznaczono wcześniej, pod wpływem starzenia się organizmu w MP następuje degeneracja neuronów cholinergicznym wykazujących ekspresję dla kalretininy i kalbindyny – uważa się, że białka te zapewniają neuronom ochronę przeciwko wewnątrzkomórkowym zaburzeniom gospodarki jonami wapnia oraz przeciwko szkodliwemu działaniu reaktywnych form tlenu (RFT) [25]. Wskazuje się na fakt, że RFT i stres oksydacyjny prawdopodobnie są jednym z głównych mechanizmów odpowiadających za postępującą wraz z wiekiem degenerację neuronów ENS, a komórki pozbawione kalretininy i kalbindyny są bardziej podatne na szkodliwy wpływ RFT.

Komórki nerwowe i glejowe wykształciły mechanizmy obronne przed działaniem RFT, m.in. poprzez zdolność do produkcji i uwalniania czynników neurotropowych [42]. W badaniu autorstwa Thrasivoulou i wsp. [24] oceniono wpływ dwóch głównych endogennych czynników neurotropowych: czynnika neurotroficznego pochodzenia glejowego (GDNF) oraz neurotrofiny 3 (NT-3) na poziom stresu oksydacyjnego w komórkach nerwowych MP. Zaobserwowano, że u szczurów 6-miesięcznych (czyli dorosłych), cząsteczki te obniżyły poziom RFT, podczas gdy działanie protekcyjne badanych substancji było znacznie osłabione u starszych zwierząt (12-15- miesięcznych oraz 24-miesięcznych). Jak zaznaczono wcześniej, dieta uznawana jest za kluczowy czynnik wpływający na żywotność komórek układu nerwowego, a redukcja kaloryczności spożywanych posiłków wywiera działanie ochronne. Co istotne, Thrasivoulou i wsp. [24] zaobserwowali, że działanie antyoksydacyjne czynników neurotropowych nie uległo osłabieniu wraz z wiekiem u zwierząt karmionych dietą o zredukowanej kaloryczności.

Oceniono także, jak zastosowanie menadionu (związku wywołującego stres oksydacyjny) wpływa na komórki nerwowe wyizolowane z MP szczurów różnych grup wiekowych (6- oraz 12-15-miesięcznych). Związek ten wywołuje działanie proapoptotyczne w wyniku nadmiernego stre-

su oksydacyjnego. Wykazano, że menadion nie wykazuje działania proapoptotycznego wobec neuronów pochodzących od zwierząt 6-miesięcznych. W komórkach wyizolowanych od starszych szczurów, związek ten spowodował 7-15-krotny wzrost apoptozy. Szkodliwe działanie tego związku zostało osłabione, gdy neurony pobrano od zwierząt, u których zastosowano reżim kaloryczny. Udowodniono również, że zastosowanie GDNF spowodowało zmniejszenie poziomu apoptozy neuronów wyizolowanych od szczurów 12-15-miesięcznych. Autorzy wskazują, że protekcyjny wpływ restrykcji w kaloryczności spożywanych posiłków najprawdopodobniej zwiększa wrażliwość komórek nerwowych na neuroprotektoryjne działanie czynników neurotropowych [24].

#### WPŁYW MECHANOWRAŻLIWOŚCI JELITA NA KOMÓRKI JELITOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Istotnym aspektem, który należy poddać badaniu w kwestii zwiększonej częstości zaburzeń perystaltyki w grupie starszych pacjentów jest mechanowrażliwość jelit, czyli to jak ten narząd odpowiada na działające nań bodźce mechaniczne. W warunkach fizjologicznych perystaltyka przewodu pokarmowego jest napędzana m.in. przez bodźce mechaniczne, jakimi są przesuwające się masy kałowe. Zmniejszone zdolności sensoryczne jelit będą skutkowały zaburzeniami perystaltyki czy zakłóceniami w sygnalizacji międzykomórkowej na temat stanu jelit (np. toczącego się tam stanu zapalnego czy rozwijających się zmian nowotworowych). W badaniach autorstwa Keating i wsp. [43] oceniono, jak zmienia się mechanowrażliwość jelita cienkiego i grubego wraz z wiekiem u myszy oraz jaki udział w tych procesach mają napięciowo-zależne kanały TRPV1 (pełniące ważną rolę w przekazywaniu bodźców bólowych w organizmie). U myszy z delecją genów kodujących receptory TRPV1 obserwuje się utratę zdolności mechanosenzetywnych [44,45]. Keating i wsp. [43] ocenili, że wraz z wiekiem u myszy funkcja, jaką pełnią te kanały, ulega upośledzeniu. Co szczególnie interesujące, zmiany te dotyczyły kanałów zlokalizowanych w obrębie jelit, gdyż nie odnotowano to-

warzyszącej utraty neuronów w obrębie neuronów rogów grzbietowych rdzenia kręgowego.

## UKŁAD TACHYKININERGICZNY A KOMÓRKI JELITOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Tachykininy, takie jak substancja P, neurokinina A czy neurokinina B, stanowią ważne ogniwo regulujące motorykę jelita grubego. Ich działanie możliwe jest dzięki obecności receptorów dla tachykinin (NK1, NK2) w przewodzie pokarmowym [46]. Dotychczas wykazano, że aktywacja receptora NK2 powoduje działanie prokinetyczne w okrężnicy, podczas gdy zahamowanie aktywności tego receptora blokuje kurczliwość jelita grubego stymulowaną polem elektrycznym [47]. W badaniu nad grupą pacjentów zmagających się z zaparciami wynikającymi ze zwolnionego pasażu treści pokarmowej, gęstość włókien nerwowych wykazujących ekspresję dla tachykinin była obniżona w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej [48].

Patel i wsp. [49] ocenili, czy zmiany w układzie tachykininergicznym mogą mieć związek ze spowolnionym pasażem treści pokarmowej występującym pod wpływem starzenia się myszy. W pierwszej kolejności zbadano, jakie zmiany zachodzą w działaniu przewodu pokarmowego u myszy w okresie od 3 do 24 miesięcy. Zaobserwowano, że wraz z wiekiem pasaż treści pokarmowej w jelicie grubym ulega spowolnieniu. Podanie egzogennej neurokininy A, będącej agonistą receptora NK2, spowodowało usprawnienie pracy okrężnicy u myszy. Z drugiej strony, podaż antagonisty receptora NK2 (GR159897) wywołała wydłużenie czasu pasażu treści pokarmowej w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego u młodszych myszy. Związek ten nie wywołał jednak żadnego działania w grupie starszych zwierząt. Wyniki powyższego badania wskazują, że sygnalizacja tachykininergiczna jest ważnym elementem prawidłowej perystaltyki jelit, a zaburzenia tego przekazywania mogą leżeć u podstaw spowolnionej pracy jelit u starszych pacjentów.

## PODSUMOWANIE

Podsumowanie zmian zachodzących w jelitowym układzie nerwowym wraz z wiekiem przedstawia Rycina 2. Bez względu na fakt, że problematyka zaparc w grupie starszych pacjentów jest wieloczynnikowa, zmiany neuronalne w obrębie przewodu pokarmowego są istotnym aspektem, który należy wziąć pod uwagę, analizując ten poważny społecznie i klinicznie problem. Jako że jelitowy układ nerwowy koordynuje wszystkie elementy tworzące przewód pokarmowy, zaburzenia w obrębie ENS rzutują na wszystkie procesy, jakie tam zachodzą. Jak udowodniono na przykładzie układu tachykininergicznego, nie tylko zaburzenia morfologiczne w obrębie komórek tworzących ENS, ale także zmiany w zakresie sygnalizacji neuronalnej (np. endogennych układów: serotoninergicznego, opioidowego czy kanabinoidowego) odgrywają niezwykle istotną rolę. Dokładna ocena czynników przyczyniających się do spowolnienia perystaltyki z wiekiem pozwoli zatrzymać lub nawet odwrócić niekorzystne zmiany zachodzące w przewodzie pokarmowym. Z kolei identyfikacja systemów kontrolujących prawidłowe działanie przewodu pokarmowego, które

podlegają zmianom wraz z wiekiem, może przełożyć się na usprawnienie współczesnej farmakoterapii zaparc.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sytuacja demograficzna osób starszych i konsekwencje starzenia się ludności Polski w świetle prognozy na lata 2014-2050. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-osob-starszych-i-konsekwencje-starzenia-sie-ludnoscipolski-w-swietle-prognozy-na-lata-2014-2050,1.html>.
2. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Doré J, i in. (2017) Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 40: 95-119
3. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H (2004) Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 39: 687-699.
4. Werth BL, Williams KA, Pont LG (2015) A longitudinal study of constipation and laxative use in a community-dwelling elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 60: 418-424.
5. Lämås K, Karlsson S, Nolén A, Lövhelm H, Sandman PO (2017) Prevalence of constipation among persons living in institutional geriatric-care settings – a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci* 31: 157-163
6. Deb B, Prichard DO, Bharucha AE (2020) Constipation and Fecal Incontinence in the Elderly. *Curr Gastroenterol Rep* 22: 54
7. Mulak A, Smereka A, Paradowski L (2016) Nowości i modyfikacje w Kryteriach Rzymskich IV Novelty and modifications in the Rome IV criteria. *Gastroenterol Klin* 2: 1-10
8. Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, Johnsson A, Memic F, van der Zwan J, i in. (2018) Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell* 174: 999-1014.e22.
9. Cryan JF, O'Mahony SM (2011) The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* [Internet] 23(3):v187-92
10. Santer RM, Baker DM (1988) Enteric neuron numbers and sizes in Auerbach's plexus in the small and large intestine of adult and aged rats. *J Auton Nerv Syst* 25: 59-67
11. Gabella G (1989) Fall in the number of myenteric neurons in aging guinea pigs. *Gastroenterology* 96: 1487-1493
12. De Souza RR, Moratelli HB, Borges N, Liberti EA (1993) Age-induced nerve cell loss in the myenteric plexus of the small intestine in man. *Gerontology* 39: 183-8
13. El-Salhy M, Sandström O, Holmlund F (1999) Age-induced changes in the enteric nervous system in the mouse. *Mech Ageing Dev* 107: 93-103
14. Phillips RJ, Powley TL (2001) As the gut ages: Timetables for aging of innervation vary by organ in the Fischer 344 rat. *J Comp Neurol* 434: 358-377
15. Thrasivoulou C, Soubeyre V, Ridha H, Giuliani D, Giaroni C, Michael GJ, i in. (2006) Reactive oxygen species, dietary restriction and neurotrophic factors in age-related loss of myenteric neurons. *Ageing Cell* 5: 247-257
16. Furness JB (2000) Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 81: 87-96
17. Phillips RJ, Kieffer EJ, Powley TL (2003) Aging of the myenteric plexus: Neuronal loss is specific to cholinergic neurons. *Auton Neurosci Basic Clin* 106: 69-83
18. Belai A, Cooper S, Burnstock G (1995) Effect of age on NADPH-diaphorase-containing myenteric neurones of rat ileum and proximal colon. *Cell Tissue Res* 279: 379-383
19. Cowen T, Johnson RJR, Soubeyre V, Santer RM (2000) Restricted diet rescues rat enteric motor neurones from age related cell death. *Gut* 47: 653-660
20. Santer RM (1994) Survival of the population of NADPH-diaphorase stained myenteric neurons in the small intestine of aged rats. *J Auton Nerv Syst* 49: 115-121
21. Takahashi T, Qoubaitary A, Owyang C, Wiley JW. (2000) Decreased expression of nitric oxide synthase in the colonic myenteric plexus of aged rats. *Brain Res*. 883: 15-21



22. Schemann M, Sann H, Schaaf C, Mader M (1993) Identification of cholinergic neurons in enteric nervous system by antibodies against choline acetyltransferase. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 265: 28-25
23. Cowen T, Johnson RJR, Soubeyre V, Santer RM (2000) Restricted diet rescues rat enteric motor neurones from age related cell death. *Gut* 47: 653-660
24. Thrasivoulou C, Soubeyre V, Ridha H, Giuliani D, Giaroni C, Michael GJ, i in. (2006) Reactive oxygen species, dietary restriction and neurotrophic factors in age-related loss of myenteric neurons. *Aging Cell* 5: 247-257
25. Abalo R, Jose Rivera A, Gema V, Martin I (2005) Ileal myenteric plexus in aged guinea-pigs: loss of structure and calretinin-immunoreactive neurones. *Neurogastroenterol Motil* 17: 123-132
26. Phillips RJ, Pairitz JC, Powley TL (2007) Age-related neuronal loss in the submucosal plexus of the colon of Fischer 344 rats. *Neurobiol Aging* 28: 1124-1137
27. Gomes OA, de Souza RR, Liberti EA (1997) A Preliminary Investigation of the Effects of Aging on the Nerve Cell Number in the Myenteric Ganglia of the Human Colon. *Gerontology* 43: 210-217
28. De Souza RR, Moratelli HB, Borges N, Liberti EA (1993) Age-Induced Nerve Cell Loss in the Myenteric Plexus of the Small Intestine in Man. *Gerontology* 39:183-8
29. Bernard CE, Gibbons SJ, Gomez-Pinilla PJ, Lurken MS, Schmalz PF, Roeder JL, i in. (2009) Effect of age on the enteric nervous system of the human colon. *Neurogastroenterol Motil* 21: 746
30. Sanger GJ, Holbrook JD, Andrews PLR (2011) The translational value of rodent gastrointestinal functions: A cautionary tale. *Trends in Pharmacological Sciences* 32: 402-409
31. Broad J, S Kung VW, Palmer A, Elahi S, Karami A, Darreh-Shori T, i in. (2019) Changes in neuromuscular structure and functions of human colon during ageing are region-dependent. *Gut* 68: 1210-1223
32. Tezuka A, Ishihata A, Aita T, Katano Y (2004) Aging-related alterations in the contractile responses to acetylcholine, muscarinic cholinceptors and cholinesterase activities in jejunum and colon of the male Fischer 344 rats. *Exp Gerontol* 39: 91-100
33. Millecamps S, Julien JP (2013) Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 14: 161-176
34. Pochard C, Coquenlorge S, Freyssinet M, Naveilhan P, Bourreille A, Neunlist M, i in. (2018) The multiple faces of inflammatory enteric glial cells: Is crohn's disease a gliopathy? *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol* 315: G1-11
35. Phillips RJ, Kieffer EJ, Powley TL (2004) Loss of glia and neurons in the myenteric plexus of the aged Fischer 344 rat. *Anat Embryol* 209: 19-30
36. Phillips RJ, Powley TL (2007) Innervation of the gastrointestinal tract: Patterns of aging. *Auton Neurosci* 136: 1-19
37. Prolla TA, Mattson MP (2001) Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends Neurosci* 24: S21-S31
38. Nicoletti VG, Marino VM, Cuppari C, Licciardello D, Patti D, Spina Purrello V, i in. (2005) Effect of antioxidant diets on mitochondrial gene expression in rat brain during aging. *Neurochem Res* 30: 737-752
39. Schoffen JPF, Santi Rampazzo AP, Cirilo CP, Zapater MCU, Vicentini FA, Comar JF, i in. (2014) Food restriction enhances oxidative status in aging rats with neuroprotective effects on myenteric neuron populations in the proximal colon. *Exp Gerontol* 51: 54-64
40. Voss U, Sand E, Olde B, Ekblad E (2013) Enteric neuropathy can be induced by high fat diet *in vivo* and palmitic acid exposure *in vitro*. *PLoS One* 8:e81413
41. Baudry C, Reichardt F, Marchix J, Bado A, Schemann M, des Varannes SB, i in. (2012) Diet-induced obesity has neuroprotective effects in murine gastric enteric nervous system: Involvement of leptin and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Physiol* 590: 533-544
42. Dugan LL, Creedon DJ, Johnson EM, Holtzman DM (1997) Rapid suppression of free radical formation by nerve growth factor involves the mitogen-activated protein kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci* 94: 4086-4091
43. Keating C, Nocchi L, Yu Y, Donovan J, Grundy D (2016) Ageing and gastrointestinal sensory function: altered colonic mechanosensory and chemosensory function in the aged mouse. *J Physiol* 594: 4549-4564
44. Rong W, Hillsley K, Davis JB, Hicks G, Winchester WJ, Grundy D (2004) Jejunal afferent nerve sensitivity in wild-type and TRPV1 knockout mice. *J Physiol* 560: 867-881
45. Jones RCW, Xu L, Gebhart GF (2005) The mechanosensitivity of mouse colon afferent fibers and their sensitization by inflammatory mediators require transient receptor potential vanilloid 1 and acid-sensing ion channel 3. *J Neurosci* 25: 10981-10999
46. Szymaszkiwicz A, Malkiewicz A, Storr M, Fichna J, Zielinska M (2019) The place of tachykinin NK2 receptor antagonists in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Physiol Pharmacol* 70: 15-24
47. Nakamura A, Tanaka T, Imanishi A, Kawamoto M, Toyoda M, Mizojiri G, i in. (2011) Bidirectional regulation of human colonic smooth muscle contractility by tachykinin NK 2 receptors. *J Pharmacol Sci* 117: 106-115
48. Porter AJ, Wattchow DA, Hunter A, Costa M (1998) Abnormalities of nerve fibers in the circular muscle of patients with slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis* 13: 208-216
49. Patel BA, Patel N, Fidalgo S, Wang C, Ranson RN, Saffrey MJ, i in. (2014) Impaired colonic motility and reduction in tachykinin signaling in the aged mouse. *Exp Gerontol* 53: 24-30
50. Smits GJM, Lefebvre RA (1996) Influence of aging on gastric emptying of liquids, small intestine transit, and fecal output in rats. *Exp Gerontol* 31: 589-596
51. Bitar KN, Patil SB (2004) Aging and gastrointestinal smooth muscle. *Mech Ageing Dev* 125: 907-910
52. Xiong Z, Sperelakis N, Noffsinger A, Fenoglio-Preiser C (1993) Changes in calcium channel current densities in rat colonic smooth muscle cells during development and aging. *Am J Physiol* 265: C617-C625
53. Lopes GS, Mora OA, Cerri P, Faria FP, Jurkiewicz NH, Jurkiewicz A, i in. (2004) Mitochondrial alterations and apoptosis in smooth muscle from aged rats. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg* 1658: 187-194
54. Phillips RJ, Walter GC, Powley TL (2010) Age-related changes in vagal afferents innervating the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci Basic Clin* 153: 90-98
55. Weltens N, Iven J, Van Oudenhove L, Kano M (2018) The gut-brain axis in health neuroscience: implications for functional gastrointestinal disorders and appetite regulation. *Ann N Y Acad Sci* 1428: 129-150
56. Man AL, Bertelli E, Rentini S, Regoli M, Briars G, Marini M, i in. (2015) Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci* 129: 515-527
57. Madison AA, Kiecolt-Glaser JK. (2021) The gut microbiota and nervous system: Age-defined and age-defying. *Semin Cell Dev Biol*. S1084-9521: 30203-2
58. Bai R, Sun D, Chen M, Shi X, Luo L, Yao Z, i in. (2020) Myeloid cells protect intestinal epithelial barrier integrity through the angiogenin/plexin-B2 axis. *EMBO J* 39: e103325
59. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Luinetti O, Rossi M, Cifone MG, Corazza GR (2002) Small bowel enterocyte apoptosis and proliferation are increased in the elderly. *Gerontology* 48: 204-208
60. Moorefield EC, Andres SF, Blue RE, Van Landeghem L, Mah AT, Santoro MA, i in. (2017) Aging effects on intestinal homeostasis associated with expansion and dysfunction of intestinal epithelial stem cells. *Aging* 9: 1898-1915
61. Newton JL, Jordan N, Pearson J, Williams G V., Allen A, James OFW (2000) The adherent gastric antral and duodenal mucus gel layer thins with advancing age in subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Gerontology* 46: 153-157
62. Tremblay S, Côté NML, Grenier G, Duclos-Lasnier G, Fortier LC, Ilan-gumaran S, i in. (2017) Ileal antimicrobial peptide expression is dysregulated in old age. *Immunity and Ageing* 14: 19
63. Sovran B, Hugenholtz F, Elderman M, Van Beek AA, Graversen K, Huijskes M, i in. (2019) Age-associated Impairment of the Mucus Bar-

- rier Function is Associated with Profound Changes in Microbiota and Immunity. *Sci Rep* 9: 1437
64. Van Beek AA, Sovran B, Hugenholtz F, Meijer B, Hoogerland JA, Mihailova V, i in. (2016) Supplementation with *Lactobacillus plantarum* wcf51 prevents decline of mucus barrier in colon of accelerated aging Ercc1-/ $\Delta$ 7 mice. *Front Immunol* 7: 408
65. Elderman M, Sovran B, Hugenholtz F, Graversen K, Huijskes M, Houtsmä E, i in. (2017) The effect of age on the intestinal mucus thickness, microbiota composition and immunity in relation to sex in mice. *PLoS One* 12: e0184274
66. Ikeguchi E, Harada N, Kanemaru Y, Sankoda A, Yamane S, Iwasaki K, i in. (2018) Transcriptional factor Pdx1 is involved in age-related GIP hypersecretion in mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 315: G272-G282
67. Yu Y, Daly DM, Adam IJ, Kitsanta P, Hill CJ, Wild J, i in. (2016) Interplay between mast cells, enterochromaffin cells, and sensory signaling in the aging human bowel. *Neurogastroenterol Motil* 28: 1465-1479
68. Kobayashi A, Donaldson DS, Erridge C, Kanaya T, Williams IR, Ohno H, i in. (2013) The functional maturation of M cells is dramatically reduced in the Peyer's patches of aged mice. *Mucosal Immunol* 6: 1027-1037
69. Koga T, McGhee JR, Kato H, Kato R, Kiyono H, Fujihashi K (2000) Evidence For Early Aging in the Mucosal Immune System. *J Immunol* 165: 5352-5359
70. Pentimikko N, Iqbal S, Mana M, Andersson S, Cognetta AB, Suci RM, i in. (2019) Notum produced by Paneth cells attenuates regeneration of aged intestinal epithelium. *Nature* 571: 398-402
71. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A (2018) Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 14: 576-590
72. Ogino T, Miura S, Komoto S, Hara Y, Hokari R, Tsuzuki Y, i in. (2004) Senescence-associated decline of lymphocyte migration in gut-associated lymphoid tissues of rat small intestine. *Mech Ageing Dev* 125: 191-199
73. Schmucker DL, Owen RL, Outenreath R, Thoreux K (2003) Basis for the Age-related Decline in Intestinal Mucosal Immunity. *Clin Dev Immunol* 10: 167-172
74. Moretto MM, Lawlor EM, Khan IA (2008) Aging Mice Exhibit a Functional Defect in Mucosal Dendritic Cell Response against an Intracellular Pathogen. *J Immunol* 181: 7977-7984

## The age-related alterations in the enteric nervous system and their impact on peristalsis of the gastrointestinal tract

Agata Szymaszkiewicz<sup>1</sup>, Kamil Szymaszkiewicz<sup>2</sup>, Jakub Fichna<sup>1</sup>, Marta Zielińska<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

✉Corresponding author: marta.zielinska@umed.lodz.pl

### ABSTRACT

Constipation occurs more often in old patients, because the intestinal peristalsis decreases with aging. Constipation is caused due to impaired motility of the intestines, intestinal barrier damage and the imbalance between the absorption and secretion of water and electrolytes, as well as disturbed production and release of intestinal hormones, infiltration of the gastrointestinal tract with immune cells, excessive production of pro-inflammatory cytokines and the alterations in the functions of enteric nervous system. In this review we will discuss the most important issues associated with the process of aging of the digestive tract, focusing on the enteric nervous system.