

# ЭНТЕРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА ТОЛСТОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© Е.С. Пименова <sup>✉ 1</sup>, Н.С. Корчагина <sup>2</sup>, Г.А. Королев <sup>1</sup>, Д.Д. Зюзько <sup>1</sup>,  
М.С. Саакян <sup>3</sup>, Д.А. Морозов <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

■ **Для цитирования:** Пименова Е.С., Корчагина Н.С., Королев Г.А., Зюзько Д.Д., Саакян М.С., Морозов Д.А. Энтеральная нервная система толстой кишки в условиях ишемии: экспериментальное исследование // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 10. — № 4. — С. 401–410. <https://doi.org/10.17816/psaic703>

Поступила: 08.10.2020

Одобрена: 13.11.2020

Опубликована: 22.12.2020

**Введение.** Патология энтеральных нервных ганглиев может быть причиной различных заболеваний (болезни Гиршпрунга, нейрональной интестинальной дисплазии, ганглионейроматоза, болезни Шагаса). Причины приобретенного поражения кишечных ганглиев до конца не изучены. Высказывается предположение, что одной из причин ганглиопатии может быть нарушение кровоснабжения кишечника.

**Цель.** Оценка функции макро- и микроскопических изменений толстой кишки у крыс на фоне хронической мезентериальной ишемии.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 20 крысах Sprague Dawley. Хроническую мезентериальную ишемию воспроизводили путем лигирования концевых брыжеечных сосудов рядом с нисходящей ободочной кишкой. После операции оценивали аппетит животных, характер стула. Повторную операцию выполняли через 7 ( $n = 1$ ), 9 ( $n = 2$ ), 12 ( $n = 2$ ), 14 ( $n = 1$ ), 21 ( $n = 1$ ), 42 ( $n = 1$ ), 53 ( $n = 1$ ), 62 ( $n = 1$ ) суток. Оценивали внешний вид кишечника, содержимое толстой кишки. В экспериментальной группе выполняли биопсию толстой кишки в зоне ишемии и в вышележащих отделах с нормальным кровотоком.

**Результаты.** У 90 % крыс после лигирования мезентериальных сосудов отметили изменение стула (урегание/отсутствие, размягчение, явления гемоколита). При повторной операции у 30 % отметили стеноз ишемизированного участка кишки, у 70 % — расширение кишечника выше зоны лигирования (явления частичной непроходимости кишечника). Некроз в зоне ишемии отмечен у 20 % крыс. У 40 % отмечено спонтанное подпаивание сальника к ранее скелетированному сегменту. При микроскопии выявили воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки толстой кишки у 70 % в зоне ишемии, у 50 % — в здоровых участках. При подсчете энтеральных ганглиев установили статистически значимое снижение последних в зоне ишемии в сравнении с интактной кишкой (тест Вилкоксона,  $p = 0,005$ ).

**Заключение.** На фоне хронической мезентериальной ишемии отмечается нарушение функции толстой кишки, снижение количества интрамуральных нервных ганглиев.

**Ключевые слова:** энтеральная нервная система; ганглии; ишемия; экспериментальное исследование.

# ENTERIC NERVOUS SYSTEM WITH CHRONIC MESENTERIC ISCHEMIA: EXPERIMENTAL STUDY

© E.S. Pimenova <sup>✉ 1</sup>, N.S. Korchagina <sup>2</sup>, G.A. Korolev <sup>1</sup>, D.D. Zyuzko <sup>1</sup>, M.S. Saakyan <sup>3</sup>,  
D.A. Morozov <sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Filatov Children's Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

■ **For citation:** Pimenova ES, Korchagina NS, Korolev GA, Zyuzko DD, Saakyan MS, Morozov DA. Enteric nervous system with chronic mesenteric ischemia: experimental study. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2020;10(4):401-410. <https://doi.org/10.17816/psaic703>

Received: 08.10.2020

Accepted: 13.11.2020

Published: 22.12.2020

**Introduction.** The pathology of the enteric ganglia can lead to different diseases (Hirschsprung's, neuronal intestinal dysplasia, ganglioneuromatosis, and Chagasse). Causes of acquired dysganglionosis remained unclear. Some authors hypothesized that pathology of the enteral nervous system may be secondary to intestinal ischemia.

**Aim.** To investigate the intestinal function and histological changes of the colon in rats with chronic ischemia.

**Materials and methods.** A total of 20 Sprague Dawley rats underwent surgery (ligation of the terminal mesenteric vessels next to the descending colon). The appetite of animals were checked, and stool were collected after the procedure. Reoperation was performed after 7 ( $n = 1$ ), 9 ( $n = 2$ ), 12 ( $n = 2$ ), 14 ( $n = 1$ ), 21 ( $n = 1$ ), 42 ( $n = 1$ ), 53 ( $n = 1$ ), and 62 ( $n = 1$ ) days. The diameter of the colon and changes of the serosa were visualized. In the experimental group, two samples biopsy was performed (ischemic and normal colon).

**Results.** Functional changes were observed in 90% of rats after the ligation of mesenteric vessels (constipation/impact, softening stool/diarrhea, and hemocolitis). Colonic stenosis of the ischemic area in 30% was detected. 70% animals have the intestinal dilatation above the ischemic segment (partial bowel obstruction). Necrosis of the ischemic colon was observed in 20%. Spontaneous fixation of the omentum to the ischemic segment was found in 40% animals. A microscopically inflamed infiltration of the mucosa in the ischemic zone (70%) and in normal colon (50%) was revealed in the ligation group. The number of the enteric ganglia decreased in the ischemic segment.

**Conclusion.** Functional disorders (colitis and obstruction) and morphological changes (inflammation and ganglion cells pathology) were found in rats with chronic mesenteric ischemia.

**Keywords:** enteral nervous system; ganglia; ischemia; experimental study.

## ВВЕДЕНИЕ

Интрамуральная нервная система кишечника, названная британским физиологом Джоном Ленгли «энтеральной», в нашей стране классифицируемая профессором А.Д. Ноздрачевым как часть метасимпатической, является самостоятельным отделом автономной нервной системы [1].

Энтеральную нервную систему (ЭНС) нередко называют «вторым мозгом» в кишечнике, так как она имеет функциональное сходство с головным мозгом (широкий набор нейротрансмиттеров, используемых для синаптической передачи, ультраструктурные особенности нейрон-глиальных взаимодействий, аналогичные программы генерации нейронного взаимодействия). ЭНС включает два основных вида ганглиозных сплетений

(подслизистые и межмышечные), состоящих из нейронов и кишечной глии. ЭНС работает автономно, но находится в постоянном двустороннем взаимодействии с центральной и вегетативной нервными системами [2].

ЭНС играет ключевую роль в функционировании желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В толстой кишке ЭНС участвует в регуляции пропульсивных сокращений, то есть перистальтики. Врожденное и приобретенное поражение ЭНС (кишечных ганглиев) толстой кишки приводит к тяжелым заболеваниям — болезни Гиршпрунга, нейрональной интестинальной дисплазии, гипоганглиозу, ганглионеуromатозу, хронической кишечной псевдообструкции, болезни Шагаса [3, 4].

Кишечные ганглиозные сплетения — предмет изучения исследователей различных

специальностей во всем мире. Патология ганглиев может быть врожденной (нарушение процесса внутриутробной миграции нейробластов из краниального и крестцового нервных гребней, так называемые врожденные нейрокриптопатии) и приобретенной (на фоне тяжелых инфекционных заболеваний, хирургических вмешательств на брюшной полости) [5–7].

Негативное влияние мезентериальной ишемии на энтеральные ганглии тонкой кишки было неоднократно описано в работах зарубежных авторов. Для создания дефицита кровоснабжения в исследованиях подобного рода применялась техника экспериментальной ишемии-реперфузии. Отмечено, что в тонкой кишке в условиях ишемии ганглии могут подвергаться дегенеративным изменениям [8–11].

Влияние ишемии на энтеральные ганглии и, соответственно, функцию толстой кишки ранее было представлено в немногочисленных публикациях [6, 12].

*Целью работы* было оценить функцию, а также макро- и микроскопические изменения толстой кишки у крыс на фоне хронического нарушения мезентериального кровотока.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на базе центрального вивария Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (ректор — академик РАН П.В. Глыбочко). Эксперимент был одобрен этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, выполнен на основании «Евроконвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» и Законодательства РФ. Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и пище по нормативам ГОСТ. Планирование эксперимента составлено с учетом требований Американской ассоциации (American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care).

### 1-й этап исследования.

#### Воспроизведение мезентериальной ишемии, послеоперационное наблюдение

Работа проведена на 20 половозрелых самцах крыс Sprague Dawley. Экспериментальная группа ( $n = 10$ ), группа сравнения (sham-группа) ( $n = 10$ ). Средний возраст животных экспериментальной группы — 14–20 мес. (Me 17,5), вес 468–685 г (Me 533). Средний возраст животных группы сравнения —

15–19 мес. (Me 17,5), средняя масса — 580–713 г (Me 614).

Операции крысам выполняли под общим обезболиванием (тилетамина гидрохлорид + золазепам гидрохлорид в дозе 15 мг/кг внутримышечно). Проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика (нифуроксазид в дозе 0,05 мл внутримышечно), обезболивание после операции (метамизол натрия в дозе 0,1 мл подкожно).

Выполняли срединную лапаротомию, ревизию органов брюшной полости. У крыс экспериментальной группы лигировали ветви каудальной брыжеечной артерии в непосредственной близости к нисходящей ободочной кишке, таким образом лишая ее мезентериального кровотока с предполагаемым сохранением интрамурального кровоснабжения. Участок толстой кишки, лишенный мезентериального кровоснабжения, составил 2–5 см. Послойно ушивали переднюю брюшную стенку.

У крыс группы сравнения выполняли все этапы операции за исключением лигирования мезентериальных сосудов. После операции у всех крыс ежедневно оценивали частоту и характер стула.

### 2-й этап исследования. Релапаротомия, ревизия брюшной полости, биопсия кишечника в экспериментальной группе

Релапаротомию выполняли на 7 ( $n = 1$ ), 9 ( $n = 2$ ), 12 ( $n = 2$ ), 14 ( $n = 1$ ), 21 ( $n = 1$ ), 42 ( $n = 1$ ), 53 ( $n = 1$ ), 62-е ( $n = 1$ ) сутки.

У всех крыс выполняли ревизию кишечника, в экспериментальной группе дополнительно выполняли биопсию двух участков — сегмента нисходящей ободочной кишки, ранее лишённого кровотока, и участка вышележащих отделов поперечно-ободочной кишки с неизменным кровотоком. Забор препарата выполняли путем резекции участка ободочной кишки. После взятия гистологического материала все животные выводились из эксперимента. Производилась фиксация сегментов кишки в растворе 10 % формалина, вырезка по противобрыжеечному краю, заливка в парафин. Срезы толщиной не более 5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопия — Zeiss LAB lab.A1.

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 22 (США). Для анализа данных использовали не-

параметрические методы статистики. Результаты выражали в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей (25–75 %). Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-тест Манна–Уитни, для зависимых выборок — тест Вилкоксона, для оценки зависимости между переменными — коэффициент корреляции Спирмена. Для всех проведенных анализов различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1-й этап исследования.

#### Воспроизведение мезентериальной ишемии, послеоперационное наблюдение

После лигирования ветвей каудальной брыжеечной артерии и ишемизации небольшого участка толстой кишки нас интересовал характер изменений функции кишечника. В *sham*-группе все крысы после операции имели хороший аппетит, были активны, изменений стула не было (ежедневный, плотный, фрагментированный с частотой 20–30 раз в сутки). В экспериментальной группе снижение аппетита в первые 3–10 дней после операции отмечено у 7 крыс (70 %). Снижение частоты стула было у 6 животных (60 %), из них у одной крысы не было стула в течение четырех дней. Отсутствие явных нарушений функции ЖКТ отмечено лишь у одной крысы (10 %), у всех остальных ха-

рактер стула был изменен: размягченный — у 7 (70 %), разжиженный — 1 (10 %), с кровью — 1 (10 %).

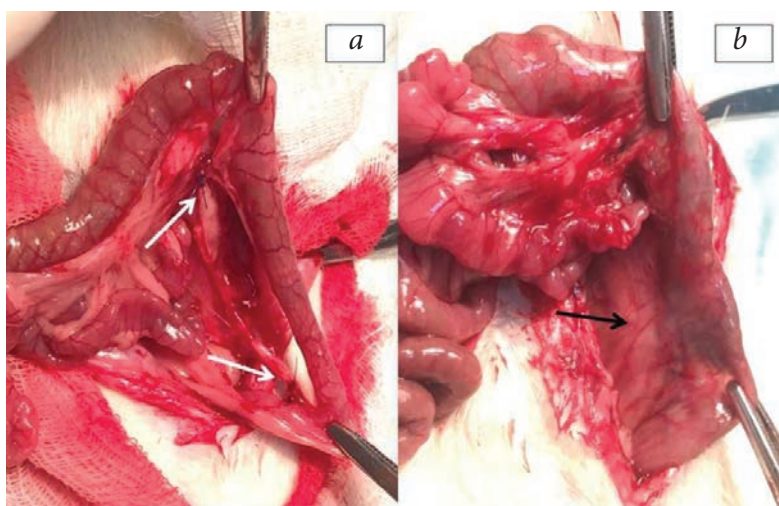
До выведения из эксперимента погибли две крысы в экспериментальной группе. Причины смерти — перитонит, перфорация ободочной кишки выше зоны лигирования — 1, стеноз ободочной кишки в зоне лигирования, непроходимость кишечника без перитонита — 1.

### 2-й этап исследования.

#### Релапаротомия, ревизия брюшной полости, биопсия кишечника в экспериментальной группе

При повторной лапаротомии нас интересовала частота развития некроза в участке кишки с дефицитом мезентериального кровотока. Изменения серозного слоя (участки истончения, наложения фибрина, некроза без перфорации) отмечены у 2 крыс (20 %), в остальных случаях изменений не было. Было отмечено, что некроз стенки кишки отсутствовал в случаях, когда участок, лишенный кровотока, не превышал 2 см в длину. У 5 крыс (50 %) мы отметили феномен подпаивания сальника к сегменту ишемизированной кишки, что могло предотвратить некротизирование (рис. 1).

Визуально оценивали диаметр толстой кишки в зоне лигирования и вышележащих отделах. Стеноз участка кишки, лишенного кровотока, отмечен у 3 крыс (30 %), при этом расширение вышележащих отделов, видимое



**Рис. 1.** Подпаивание сальника к стенке толстой кишки после лигирования брыжеечных сосудов: *a* — первая лапаротомия, лигирование концевых артериальных ветвей, «скелетирование» сегмента нисходящей ободочной кишки. Лигатуры указаны белыми стрелками; *b* — вторая лапаротомия на 12-е сутки (та же крыса). Нет признаков некроза сегмента, ранее лишенного кровотока. Подпаивание сальника указано черной стрелкой

**Fig. 1.** Fixation of the omentum to the intestinal wall after ligation of the mesenteric vessels: *a* — first laparotomy, ligation of the terminal arterial branches, and mobilization of the descending colon. Sutures are indicated by white arrows; *b* — second laparotomy on day 12 (the same rat). No signs of necrosis of an ischemic segment were found. Omentum adhesion is indicated by a black arrow



на глаз, выявлено у 7 крыс (70 %), у одной из них дилатация была значительной (явные признаки кишечной непроходимости). В 90 % случаев характер содержимого в ободочной кишке был застойным, размягченным или разжиженным. У 4 крыс (40 %) помимо умеренного расширения всех отделов толстой и тонкой кишок имела место дилатация желудка. При анализе зависимости явлений непроходимости от наличия сужения ишемической зоны выявили сильную положительную корреляционную связь (табл. 1).

В sham-группе смертей не было, при релaparотомии изменений кишечника в виде некроза, сужения или дилатации не выявили.

#### Патогистологическое исследование биоптатов в экспериментальной группе

При микроскопической оценке ишемизированного участка у 4 крыс (40 %) были выявлены изменения слизистой оболочки (участки эрозий или некроза). В 70 % случаев был отмечен фиброз подслизистой основы. У половины крыс микроскопически отмечена воспалительная инфильтрация слизистой оболочки

в «здоровой» кишке (лимфо-лейкоцитарная, лимфо-гистиоцитарная, смешанная), а также фиброз подслизистой основы в 30 % (табл. 2).

При оценке состояния энтеральных ганглиев визуализировали подслизистые и межмышечные сплетения (основные виды ганглиозных сплетений, обеспечивающих перистальтику кишки). Подслизистые (мейснеровы) сплетения расположены в подслизистом слое стенки кишки хаотично, в связи с чем подсчет их не представлялся возможным. Характеризовали данный параметр бинарно (наличие-отсутствие сплетений). Межмышечные (ауэрбаховы) ганглии расположены строго между двумя мышечными слоями в стенке кишки, в связи с чем была возможность произвести как визуализацию ганглиев, так и их подсчет.

В зоне ишемии отмечено отсутствие подслизистых нервных сплетений у двух крыс (20 %), в вышележащих отделах с нормальным кровотоком подслизистые сплетения визуализированы у всех животных.

Межмышечные ганглии обнаружены во всех сегментах неизменной толстой кишки.

Таблица 1 / Table 1

Частота случаев сужения ишемизированного участка кишки и дилатации вышележащих отделов. Корреляция  
Incidence of intestinal narrowing after ischemia and dilatation of overlying sections

Таблица сопряженности двух переменных		Расширение кишки выше зоны лигирования			Всего
		нет	умеренное	значительное	
Участок кишки в зоне лигирования	сужен	0	2	1	3
	не изменен	1	4	0	5
	расширен	2	0	0	2
Всего		3	6	1	10

Примечание. Коэффициент корреляции Спирмена +0,8, при  $p = 0,005$ .

Note. Spearman's rank correlation coefficient +0.8, at  $p = 0.005$ .

Таблица 2 / Table 2

Микроскопическая картина слизистой оболочки и подслизистой основы толстой кишки в экспериментальной группе  
Microscopic picture of the mucous membrane and submucosa of the colon in the experimental group

Локус исследования	Характеристика микроскопической картины	Участок а, зона ишемии	Участок б, вышележащие отделы с неизменным кровотоком
		абс./%	абс./%
Слизистая оболочка	норма	6/60	9/90
	эрозии	2/20	0
	некроз	2/20	1/10
Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки	нет	3/30	5/50
	есть	7/70	5/50
Участки фиброза подслизистой основы	нет	3/30	8/80
	есть	7/70	2/20

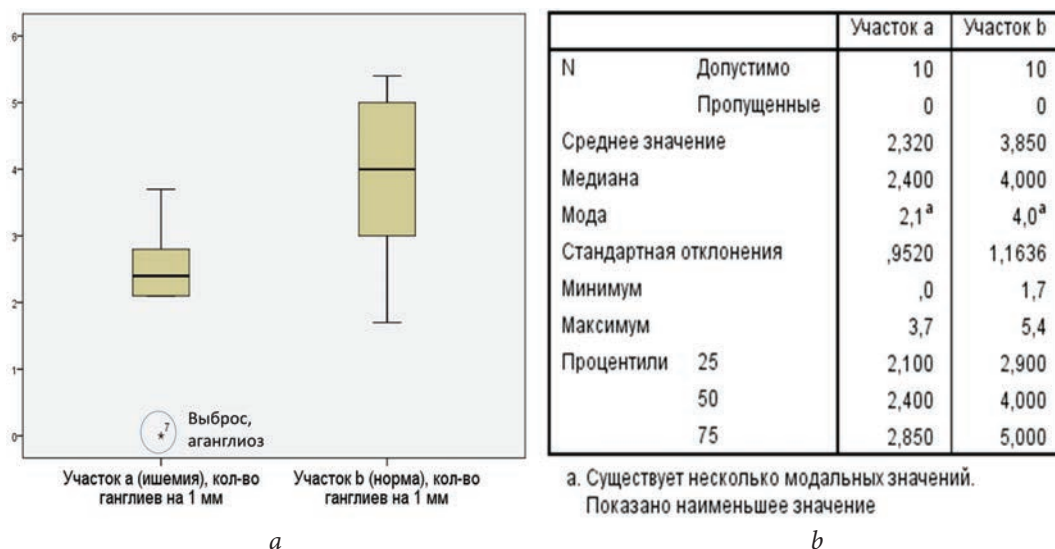


Рис. 2. Количество межмышечных ганглиев в двух сегментах кишки

Fig. 2. Number of ganglia in two segments of the intestine

При микроскопии зоны ишемии выявлено отсутствие ганглиев у одной крысы (10%), у которой имела место кишечная непроходимость, сужение ишемизированного сегмента, значительная дилатация вышележащих отделов, летальный исход от кишечной непроходимости. У всех крыс при подсчете межмышечных ганглиев в двух сегментах кишки выявили, что количество ганглиев в зоне ишемии меньше, чем в здоровой кишке (рис. 2).

Различия в двух группах статистически значимы (тест знаковых рангов Вилкоксона при асимптотической значимости  $p = 0,005$ ).

Размер межмышечных ганглиев рассчитывали исходя из двух размеров (продольного и поперечного), вычисляя площадь эллипса по стандартной формуле  $S = \pi ab$ , где  $S$  — площадь,  $\pi$  — число пи (3,1415),  $a$  — длина большой полуоси,  $b$  — длина малой полуоси.

Средний размер (площадь) ганглиев в сегменте кишки с нарушением кровотока варьировал от 98 до 314 мкм<sup>2</sup> ( $Me$  157), максимальный размер — от 82 до 628 мкм<sup>2</sup> ( $Me$  380), в то время как в здоровом сегменте средний размер (площадь) сплетений составил 79–942 мкм<sup>2</sup> ( $Me$  287), максимальный — 79–1256 мкм<sup>2</sup> ( $Me$  609). Несмотря на то что медианы размеров ганглиев в участке ишемии были меньше, чем в вышележащих отделах кишки с нормальным кровотоком, различия между средним и максимальным размерами в сравниваемых участках статистически незначимы (тест Вилкоксона,  $p = 0,213$  и  $0,066$  соответственно).

Интересовало также среднее расстояние между ганглиями. В участке ишемии рассто-

яние между ганглиями варьировало от 50 до 250 мкм ( $Me$  180), в здоровом участке — от 50 до 300 мкм ( $Me$  115). Различия статистически незначимы ( $p = 0,128$ ).

Длительность эксперимента (мезентериальной ишемии) в нашей работе варьировала от 7 до 62 сут. Нас интересовала зависимость количества межмышечных ганглиев от продолжительности эксперимента, то есть уменьшается ли число сплетений с увеличением времени ишемии. При корреляционном анализе было выявлено, что длительность ишемии не влияет на количество межмышечных ганглиев в стенке кишки (коэффициент корреляции Спирмена 0,594 при  $p = 0,07$ ).

Таким образом, при индуцированной мезентериальной ишемии выявили нарушения функции кишечника, которые возникали не только на фоне явлений ишемического колита, но и вследствие частичной кишечной непроходимости (расширение петель кишечника выше зоны ишемии). Выявили статистически значимое снижение количества ганглиев (гипоганглиоз) в зоне хронической мезентериальной ишемии, что могло стать причиной нарушения функции кишки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенный и изученный вариант патологии ЭНС — врожденный аганглиоз (болезнь Гиршпрунга), возникающий вследствие нарушения внутриутробной нейрональной миграции клеток нервного гребня. Заболевание чаще манифестирует непосред-

ственно после рождения или в раннем возрасте клиническими признаками кишечной непроходимости или запора, резистентного к терапии [13]. При этом существует понятие приобретенного аганглиоза — состояния, клинически схожего с болезнью Гиршпрунга, но развивающегося в более поздние сроки. Причины деструкции и, по сути, исчезновения кишечных ганглиев дискутируются до сих пор. Одной из причин поражения энтеральных ганглиев может выступать ишемия кишечника, однако это предположение до настоящего времени не является общепризнанным [14].

Изучение ЭНС кишечника в условиях нарушения кровотока кишки началось более полувека назад. После сообщения Т. Nukuhara и соавт. в 1961 г. [8] о дегенеративных изменениях ганглиев на фоне индуцированной мезентериальной ишемии в 1966 г. R. de Villiers из Университета Кейптауна (Южная Африка) опубликовал свое экспериментальное исследование на собаках, в котором опровергал негативное влияние ишемии на ганглиозные сплетения толстой кишки [12]. Однако работы исследователей последних лет указывают на снижение количества кишечных ганглиев в месте ишемии [6].

На наш взгляд, гипотеза «ишемического поражения энтеральных ганглиев» представляется логичной и обоснованной. Все клетки организма используют глюкозу и кислород для окислительного фосфорилирования и образования энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ). При тканевой гипоксии процессы окислительного фосфорилирования неизбежно замедляются, и для образования АТФ используются альтернативные пути — запасы гликогена или креатинфосфата. Нейроны не имеют подобных энергетических резервуаров и на гипоксию реагируют быстрее по сравнению с другой тканью, например мышечной [15].

Публикации коллег, посвященные изучению нейронов гипоталамуса других отделов головного мозга и астроглии, показывают несомненное влияние дефицита кровообращения на нервную ткань. В ранних работах, проводимых в начале прошлого века, основной причиной гибели элементов нервной ткани при ишемии обозначался некроз. В последующих исследованиях были подтверждены молекулярные механизмы повреждения нейроцитов через процессы эксцитотоксичности, блокады глутаматных рецепторов, кальциевых каналов и пр. В настоящее время считается,

что гибель клеток нервной ткани при ишемии происходит вследствие влияния различных механизмов (некроза, аутофагии, апоптоза), которые нередко протекают параллельно друг другу [16–19]. Результат ишемического воздействия зависит от вида и степени нарушения кровообращения. Острое нарушение кровотока в брыжеечных сосудах на продолжительном участке кишки вероятнее всего приведет к непроходимости и некрозу стенки кишки. В условиях хронической мезентериальной ишемии жизнеугрожающие состояния развиваются намного реже, но вопрос изменения нервной ткани в ответ на ишемию остается открытым.

В нашей работе на фоне хронической мезентериальной ишемии выявлено достоверное снижение количества ганглиев в стенке толстой кишки. Эти результаты соответствуют работе M.J. Vag и соавт. [6], экспериментально подтвердивших снижения числа нервных сплетений в участке кишки после лигирования сосудов и наложения кишечного анастомоза. Мы в своей работе не выполняли наложение анастомоза на участки кишки, создавая мезентериальную ишемию путем лигирования концевых пристеночных артерий. Подобный механизм нарушения кровоснабжения в клинической практике возможен после операций на брюшной полости при различных заболеваниях.

Морфофункциональные изменения кишечника при гипоперфузии у человека (субэпителиальный отек, геморрагии, транзиторный и хронический колит, стриктуры) отмечены в клинических исследованиях [20]. Необходимо отметить, что в нашем эксперименте манипуляции с мезентериальными сосудами привели к нарушению работы ЖКТ различной степени выраженности у 90 % крыс (снижение частоты стула, изменение его консистенции), что не было выявлено ранее в работе ученых из Чили [6]. На фоне лигирования сосудов и наложения кишечного анастомоза ими не было отмечено нарушения стула у экспериментальных животных после операции, однако критерий, на который опирались исследователи, — это вес выделенного кишечного содержимого за сутки. В нашей работе мы проводили подсчет фрагментов стула ежедневно, а также обращали внимание на изменение консистенции стула по сравнению с группой крыс без индуцированной ишемии. Одной из причин нарушения стула у крыс, на наш взгляд, может быть

ишемический колит различной степени выраженности, принимая во внимание, что при микроскопии была выявлена воспалительная инфильтрация слизистой оболочки кишки не только в зоне ишемии (70 %), но и в здоровых отделах кишки (50 %). Данное предположение не противоречит современным взглядам на патофизиологические аспекты развития ишемического колита [21]. Минимальные клинические проявления колита у некоторых животных, на наш взгляд, объясняются небольшой протяженностью ишемического сегмента кишки.

Несмотря на лигирование мезентериальных сосудов, 80 % крыс в нашем исследовании не имели некроза стенки толстой кишки. В ряде случаев было отмечено спонтанное подпаивание сальника к стенке кишки. Как известно, оментопексия (подшивание сальника) широко используют в различных областях хирургии, учитывая высокую способность его тканей к ангиогенезу [22–24]. Неоваскуляризация стенки кишки через сальник может предотвратить некроз сегмента с нарушенным кровотоком, однако поддерживающего кровотока недостаточно для интрамуральных нервных клеток. В результате нашей работы обнаружено снижение количества ганглиев в зоне ишемии, несмотря на кровоснабжение из спонтанного сальникового трансплантата. Эти данные не противоречат исследованиям М.В. Rocha и соавт. [25], которые обнаружили снижение числа ганглиозных клеток в сегменте изолированной кишки после экспериментальной оментопексии.

У 30 % крыс в нашем эксперименте после создания ишемии отмечен стеноз кишки в *locus minoris*. Случаи стеноза кишечника на фоне ишемического воспаления описаны в литературе, однако патогенез данного состояния до конца не изучен. Определенную роль отводят фиброзу подслизистого слоя стенки кишки, однако данные изменения не универсальные и обнаруживаются лишь в небольшом проценте случаев ишемического поражения кишечника [26]. Не все крысы имели видимое на глаз сужение кишки в зоне ишемии, но у большинства крыс (70 %) было выявлено расширение петель кишечника выше зоны ишемии. Нарушение моторики толстой кишки (замедление волн перистальтики, снижение индекса моторики) на ранних сроках после создания мезентериальной ишемии ранее было показано в экспериментальной работе японских авторов

М. Suzuki и соавт. [27]. При гистологическом исследовании ишемизированных участков кишки ими было выявлено нормальное количество клеток c-kit (интерстициальных клеток-пейсмекеров, играющих роль в генерации перистальтической волны). Авторы сделали вывод, что нарушение моторики в условиях ишемии происходит не по причине повреждения пейсмекеров. В нашей работе были исследованы кишечные ганглии — промежуточные звенья передачи импульса и перистальтической волны в толстой кишке. Так как число ганглиев в ишемизированном участке значительно снижалось по сравнению со здоровым (2,4 на 1 мм и 4 на 1 мм соответственно), можно предположить, что причиной нарушения перистальтики и развития частичной непроходимости кишечника в эксперименте может выступать приобретенная на фоне ишемии патология энтеральных нервных сплетений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты, на наш взгляд, демонстрируют негативное влияние хронической мезентериальной ишемии на нервную ткань толстой кишки. Это имеет значение в понимании патогенеза анатомо-функциональных вариантов непроходимости кишечника у детей, оценке результатов реконструктивных хирургических операций на толстой кишке. Экспериментально установлено, что нарушение функции кишечника у лабораторных животных было обусловлено не только стенозированием гиповаскуляризованного участка, развивающимся на фоне ишемии воспалением, но и снижением количества интрамуральных энтеральных ганглиев.

Полученные данные легли в основу патента на изобретение № 2718274С1 от 20.05.2019 [28].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Информация о конфликте интересов.

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

**Conflict of interest information.** The authors declare no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает благодарность заведующему вивариумом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Александру Владимировичу Лузину.



**Acknowledgments.** The team of authors expresses gratitude to the head of the vivarium of Sechenov Medical University to Alexander V. Luzin.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ноздрачев А.Д. Биобиблиографический указатель / Библиотека Российской академии наук, сост. Е.Л. Поляков. — СПб: БАН, 2002. — 153 с. [Nozdrachev AD. Biobibliograficheskij ukazatel'. Biblioteka Rossiiskoi akademii nauk, sost. E.L. Polyakov. Saint Petersburg: BAN; 2002. (In Russ.)]. Режим доступа: [http://www.ras.ru/e\\_editions/Nozdrachev\\_ykaz.pdf](http://www.ras.ru/e_editions/Nozdrachev_ykaz.pdf). Дата обращения: 12.12.20.
2. Chalazonitis A, Rao M. Enteric nervous system manifestations of neurodegenerative disease. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):207–213. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.011>
3. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev J Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(5):286–294. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>
4. Gfroerer S, Rolle U. Pediatric intestinal motility disorders. *World J Gastroenterol.* 2015;21(33):9683–9687. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i33.9683>
5. Lake JI, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;305(1):G1–G24. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00452.2012>
6. Bag MJ, Sáez T, Varas J, et al. Surgical acquired aganglionosis: myth or reality? *Pediatr Surg Int.* 2014;30(8):797–802. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3539-1>
7. Obata S, Yoshimaru K, Kirino K, et al. Acquired isolated hypoganglionosis as a distinct entity: results from a nationwide survey. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(2):215–220. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4398-y>
8. Hukuhara T, Sumi T, Kotani S. The role of the ganglion cells in the small intestine taken in the intestinal intrinsic reflex. *Jpn J Physiol.* 1961;11(3):281–288. <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.11.281>
9. Linhares GK, Martins JL, Fontanezzi F, et al. Do lesions of the enteric nervous system occur following intestinal ischemia/reperfusion? *Acta Cir Bras.* 2007;22(2):120–124. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502007000200008>
10. Rivera LR, Thacker M, Castelucci P, et al. The reactions of specific neuron types to intestinal ischemia in the guinea pig enteric nervous system. *Acta Neuropathol.* 2009;118(2):261–270. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0549-5>
11. Bódi N, Szalai Z, Bagyánszki M. Nitrergic Enteric Neurons in Health and Disease — Focus on Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2003. <https://doi.org/10.3390/ijms20082003>
12. Raoul De Villiers D. Ischaemia of the colon: an experimental study. *Br J Surg.* 1966;53(6):497–503. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800530604>
13. Holschneider AM, Puri P, editors. Hirschsprung's disease and allied disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer; 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-33935-9>
14. Langer JC. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development of a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Pediatr Surg.* 2004;39(10):1458–1462. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.06.008>
15. Taxin ZH, Neymotin SA, Mohan A, et al. Modeling molecular pathways of neuronal ischemia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;123:249–275. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397897-4.00014-0>
16. Taoufik E, Valable S, Müller GJ. FLIPL protects neurons against in vivo ischemia and in vitro glucose deprivation-induced cell death. *J Neurosci.* 2007;27(25):6633–6646. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1091-07.2007>
17. Taoufik E, Probert L. Ischemic neuronal damage. *Curr Pharm Des.* 2008;14(33):3565–3573. <https://doi.org/10.2174/138161208786848748>
18. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т.Т., и др. Старение и ишемия нейронов // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 2-2.— С. 811. [Reva IV, Reva GV, Yamamoto TT, et al. Aging and ischemia neurons. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(2-2):811. (In Russ.)] Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22050>. Дата обращения: 14.12.2020.
19. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2019. — Т. 18 — № 1. — С. 67–72. [Bon EI, Maksimovich NE. Role of excitotoxicity in pathogenesis of brain damage during ischemia. *Vestnik of the smolensk state medical academy.* 2019;18(1):67–72. (In Russ.)]
20. Feuerstadt P, Brandt LJ. Update on colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(12):45. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0469-6>
21. Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):18–44. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.395>
22. Cartier R, Brunette I, Hashimoto K, et al. Angiogenic factor: a possible mechanism for neovascularization produced by omental pedicles. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(2):264–268.

23. Rocha MMB, Martins JL, Tubino P, Bischoff A. Viability of a jejunal segment after neovascularization by omentoenteropexy. *Acta Cir Bras.* 2002;17(6):377–380. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502002000600004>
24. Fernandez PM, Pollachi F, Cordeiro RA, et al. A morphometric study of the intestinal mucosa of rats submitted to omentoenteropexy. *Arq Gastroenterol.* 2011;48(4):283–285. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032011000400012>
25. Rocha MB, Martins JL, Patricio F. Histological and immunohistochemical study of a jejunal segment undergoing neovascularization by omentopexy. *Transplant Proc.* 2002;34(3):990–992. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)02733-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)02733-1)
26. Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, et al. Ischemic enteritis with intestinal stenosis. *Intest Res.* 2016;14(1):89–95. <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.1.89>
27. Suzuki M, Takahashi A, Toki F, et al. The effects of intestinal ischemia on colonic motility in conscious rats. *J Gastroenterol.* 2008;43(10): 767–773. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2224-3>
28. Патент РФ на изобретение № 2718274/04.01.2020. Пименова Е.С., Корчагина Н.С., Зюзько Д.Д., и др. Способ создания экспериментальной модели гипоганглиоза толстой кишки. [Patent RU № 2718274/04.01.2020. Pimenova ES, Korchagina NS, Zjuz'ko DD, et al. Sposob sozdaniya ehksperimental'noi modeli gipoganglioza tolstoy kishki. (In Russ.)] Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2718274C1>. Дата обращения: 12.12.20.

### Информация об авторах

**Евгения Сергеевна Пименова** — канд. мед. наук, доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва. E-mail: [evgeniyapimenova@list.ru](mailto:evgeniyapimenova@list.ru)

**Наталья Сергеевна Корчагина** — врач-патологоанатом. ГБУЗМ «ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», Москва. E-mail: [nskorchagina@gmail.com](mailto:nskorchagina@gmail.com)

**Григорий Алексеевич Королев** — клинический ординатор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва. E-mail: [KorolevG.A@yandex.ru](mailto:KorolevG.A@yandex.ru)

**Дарья Дмитриевна Зюзько** — клинический ординатор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва. E-mail: [das-yakoven@yandex.ru](mailto:das-yakoven@yandex.ru)

**Мargarита Степановна Саакян** — клинический ординатор кафедры хирургии с курсом эндоскопии. ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва. E-mail: [margaritasaakyan@yandex.ru](mailto:margaritasaakyan@yandex.ru)

**Дмитрий Анатольевич Морозов** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва. E-mail: [damorozov@list.ru](mailto:damorozov@list.ru)

### Information about the authors

**Evgeniya S. Pimenova** — associate professor, L.P. Aleksanrov Department of Pediatric Surgery and Urology-andrology. Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: [evgeniyapimenova@list.ru](mailto:evgeniyapimenova@list.ru)

**Natal'ya S. Korchagina** — pathologist, Department of Pathology, Filatov Children's Hospital, Moscow, Russia. E-mail: [nskorchagina@gmail.com](mailto:nskorchagina@gmail.com)

**Grigoriy A. Korolev** — resident, L.P. Aleksanrov Department of Pediatric Surgery and Urology-andrology. Sechenov University, Moscow. E-mail: [KorolevG.A@yandex.ru](mailto:KorolevG.A@yandex.ru)

**Dar'ya D. Zyuz'ko** — resident, L.P. Aleksanrov Department of Pediatric Surgery and Urology-andrology. Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: [das-yakoven@yandex.ru](mailto:das-yakoven@yandex.ru)

**Margarita S. Saakyan** — resident. Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia. E-mail: [margaritasaakyan@yandex.ru](mailto:margaritasaakyan@yandex.ru)

**Dmitriy A. Morozov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of L.P. Aleksanrov Department of Pediatric Surgery and Urology-andrology. Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: [damorozov@list.ru](mailto:damorozov@list.ru)