

Научная статья

УДК 611.349

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГАНГЛИОЗНЫХ СПЛЕТЕНИЙ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНЫМ ЗАПОРОМ

Е.И. Чумасов¹, П.Н. Ромащенко², Н.А. Майстренко², В.Б. Самедов²,
Е.С. Петрова¹, Д.Э. Коржевский¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Морфологическое исследование резецированных участков ободочной кишки, полученных на кафедре факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в результате хирургического лечения больных тяжелой формой хронического медленно-транзитного запора заключалось в оценке изменений в структурах ганглиозных сплетений. Рассмотрены три случая (женщины в возрасте 37–40 лет). С помощью окраски толуидиновым синим по Ниссля в ганглиозных сплетениях (Ауэрбаха и Мейсснера) сигмовидной кишки у больных хроническим медленно-транзитным запором обнаружены различной степени патологические изменения. В всех случаях подробно описаны реактивные, дистрофические, тяжелые дегенеративно-некротические изменения ганглиозных клеток, а также факт их гибели. Наряду с патологическими изменениями нервных клеток в миентеральном нервном сплетении описан глиоз, особенности нейроно-глиальных взаимоотношений, а также впервые установлен факт гибели ганглиозных клеток в толстой кишке человека при активном участии специализированных астроцитоподобных глиальных клеток. В третьем случае в миентеральном ганглиозном сплетении сигмовидного отдела ободочной кишки была выявлена картина выраженной дисплазии и дисганглиогеноза, а в циркулярном мышечном слое отмечено наличие диффузных лимфо-моноцитарных инфильтратов. Продемонстрированные патологические изменения в энтеральной нервной системе при хроническом медленно-транзитном запоре отражают проявления нейропатии, могут служить основной причиной нарушения нормальных функций кишечника и части симптомов, от которых страдают пациенты.

Ключевые слова: хронический медленно-транзитный запор; функциональный запор; толстая кишка; ганглиозные нервные клетки; миентеральное ганглиозное сплетение; подслизистое ганглиозное сплетение; энтеральная нервная система.

Как цитировать:

Чумасов Е.И., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Самедов В.Б., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Патогистологическое исследование ганглиозных сплетений сигмовидной кишки больных хроническим медленно-транзитным запором // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

PATHOHISTOLOGICAL STUDY OF THE GANGLION PLEXUSES OF THE SIGMOID COLON IN PATIENTS WITH CHRONIC SLOW-TRANSIT CONSTIPATION

E.I. Chumasov¹, P.N. Romashchenko², N.A. Maistrenko², V.B. Samedov², E.S. Petrova¹, D.E. Korzhevsky¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The morphological study of the resected sections of the colon obtained at the S.P. Fedorov Department of Faculty Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy, as a result of surgical treatment of patients with severe chronic slow-transit constipation, included an assessment of the changes in the structures of ganglion plexuses. Three cases were considered (women, aged 37–40 years). Various degrees of pathological changes were detected in the ganglion plexuses (Auerbach and Meissner) of the sigmoid colon from patients with chronic slow-transit constipation using Nissl's toluidine blue staining. In all cases, reactive, dystrophic, severe degenerative-necrotic changes of ganglion cells, as well as the details of their death, were described in detail. Along with pathological changes in nerve cells in the myenteric nerve plexus and gliosis, features of neuron–glial relationships were described, and the death of ganglion cells in the human colon with the active participation of specialized astrocyte-like glial cells was also established for the first time. In the third case, a pattern of pronounced dysplasia and dysgangliogenesis was revealed in the myenteric ganglion plexus of the sigmoid colon, and the presence of diffuse lymph–monocytic infiltrates was noted in the circular muscle layer. Pathological changes in the enteric nervous system in chronic slow-transit constipation reflect neuropathy, which can serve as the main cause of impaired intestinal functions and of some symptoms.

Keywords: chronic slow-transit constipation; functional constipation; large intestine; ganglion nerve cells; myenteric ganglion plexus; submucosal ganglion plexus; enteric nervous system.

To cite this article:

Chumasov EI, Romashchenko PN, Maistrenko NA, Samedov VB, Petrova ES, Korzhevsky DE. Pathohistological study of the ganglion plexuses of the sigmoid colon in patients with chronic slow-transit constipation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):117–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

Received: 05.07.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 03.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хронический запор представляет собой важную медико-социальную проблему во всех странах мира и является инвалидизирующим заболеванием, прежде всего, из-за снижения социальной активности, психоэмоциональной устойчивости и качества жизни больных [1–3]. При всем многообразии существующих лабораторно-инструментальных возможностей нет исчерпывающего понимания этиопатогенеза заболевания и, как следствие, определения полноценного объема проводимого лечения для достижения наилучших результатов в виде восстановления моторно-эвакуаторной функции толстой кишки [2, 4]. Актуальность исследования толстой кишки связана и с другими ее важнейшими жизненно необходимыми функциями (пищеварительной, иммунной и др.), с большим числом еще мало изученных заболеваний, с недостатком фундаментальных знаний в области их этиологии и патогенеза, а также молекулярно-клеточных механизмов регуляции физиологической и репаративной регенерации желудочно-кишечного тракта человека. Кроме того, для запора, а также ряда других заболеваний толстой кишки, таких как болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, характерны нарушения функциональной активности стенки кишки, возникновение воспалительных процессов в подслизистом слое и слизистой оболочке [5]. Имеются работы, в которых авторы отмечают различные патологические изменения в ганглиях энтеральной нервной системы (ЭНС) при старении, карциноме, врожденных генетических заболеваниях, проявляющихся дисплазией нервных клеток или дисганглиогенозом, как, например, при болезни Гиршпрунга [6–9]. Известно, что многочисленные безмиелиновые волокна МС в подавляющем числе являются производными отростков различных типов ганглиозных клеток самого сплетения [10, 11]. Нервные волокна объединяются в пучки и стволы, которые и составляют собственно трехмерную, широкопетлистую сеть, окружающую в виде футляра кишечную трубку. Основная роль ганглиозных клеток МС заключается в иннервации мышечной ткани, обеспечении регуляции моторики и перистальтики стенки кишки [11]. К сожалению, вопросы этиопатогенеза энтеральной нервной системы при различных заболеваниях толстой кишки человека, в частности при хроническом медленно-транзитном запоре (ХМТЗ), до сих пор остаются малоизученными. По мнению большинства клиницистов, хирургов и физиологов, для успешного лечения, последующей восстановительной терапии и более точной оценки структурных изменений в энтеральной нервной системе необходимы морфологические сведения, полученные специальными нейрогистологическими методами, позволяющими оценить состояние ганглиозных сплетений и в целом нарушение иннервации толстой кишки при упомянутых заболеваниях.

Цель исследования — оценить патогистологические изменения в стенке толстой кишки у больных тяжелой формой хронического медленно-транзитного запора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован резекционный материал, полученный на кафедре факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Рассматриваются три случая (женщины в возрасте 37–40 лет). Объектом и материалом исследования служили фрагменты сигмовидной кишки, полученные в результате оперативного вмешательства по поводу ХМТЗ. Фрагменты кишки фиксировали в 10% растворе формальдегида и в растворе цинк-этанол-формальдегида [12]. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации материал заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Для выявления ганглиозных нервных клеток (НК) использовали классический нейрогистологический метод окраски толуидиновым синим по Нисслю, а также общегистологический метод окраски гематоксилином-эозином для выявления глии и других окружающих тканей. Окраска по Нисслю позволяет не только избирательно выявить различные типы НК, но и оценивать ядерно-цитоплазматические взаимоотношения, а также по состоянию хроматофильного вещества в цитоплазме нейронов охарактеризовать их нормальное или патологическое состояние в соответствии с существующей классификацией НК в норме и патологии [10, 13]. Для исследования нервных клеток периферической нервной системы применяли иммуногистохимическую реакцию на периферин. В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела (Agilent, Соединенные Штаты Америки — США). Вторичными реагентами служили реактивы из набора Reveal Polyvalent HRP/DAB Detection System kit (Spring Bioscience, США). Для осуществления отрицательного контроля иммуногистохимических реакций на часть срезов вместо раствора первичных антител наносили их разбавитель (Agilent, США). Анализ гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа «DM 750» и цифровой камеры ICC 50 фирмы «Leica» (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью окраски по Нисслю в различных отделах толстой кишки у больных ХМТЗ выявлены два основных ганглиозных сплетения: миентеральное, или ауэрбахово, сплетение (МС) и подслизистое, или мейсснерово (ПС) [14, 15].

Ганглиозное сплетение и его фрагменты наблюдались практически на всех срезах между продольным и concentрическим мышечными слоями стенки толстой кишки и прослеживались по всей ее длине в проксимодистальном направлении (рис. 1а, б, в). Средняя толщина

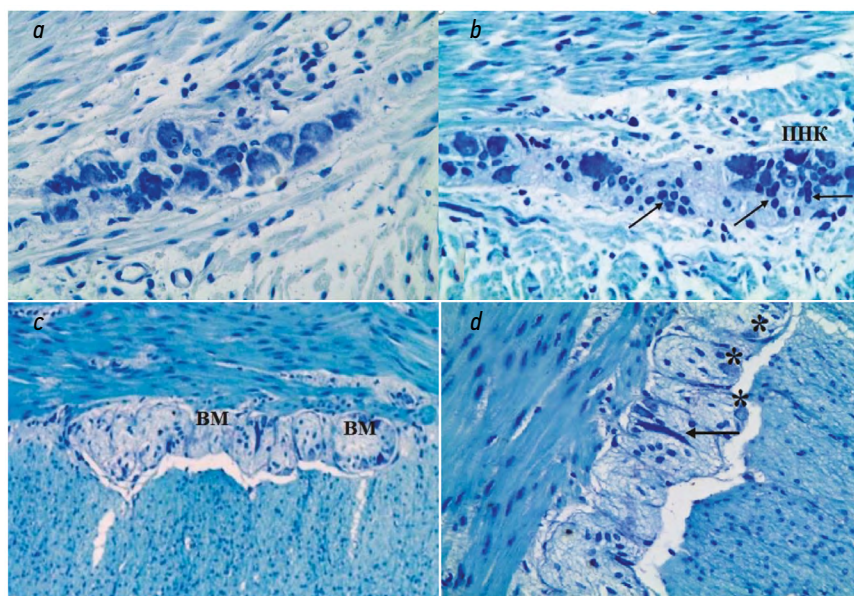


Рис. 1. Фрагменты МС в сигмовидной кишке больных ХМТЗ: *a* — ганглиозные клетки с признаками реактивных и дистрофических изменений (1-й случай); *b* — нейроны с признаками деструктивных, дегенеративных изменений, частичной их гибели и активного глиоза (2-й случай); *c* — аганглионарный участок сплетения (3-й случай); *d* — выпадение нейронов в ганглиях МС в стенке кишки больной (3-й случай). Стрелки — глиальные островки; ПНК — пикнотичная нервная клетка; VM — вакуолизированные макрофаги; звездочки — единичные «клетки-тени». Окраска толуидиновым синим по Нисслю. Ув. $\times 400$

Fig. 1. Fragments of the myenteric ganglion plexus in the sigmoid colon of patients with chronic slow-transit constipation: *a* — ganglion cells with signs of reactive and dystrophic changes (case 1); *b* — neurons with signs of destructive, degenerative changes, their partial death, and active gliosis (case 2); *c* — aganglionic plexus site (case 3). *d* — loss of neurons in the MNS ganglia in the intestinal wall of a patient with chronic slow-transit constipation (case 3). Arrows, glial islands; PNA, pyknotic nerve cell; VM, vacuolized macrophages; asterisks, single “shadow cells.” Coloration with toluidine blue according to Nissli; increase $\times 400$

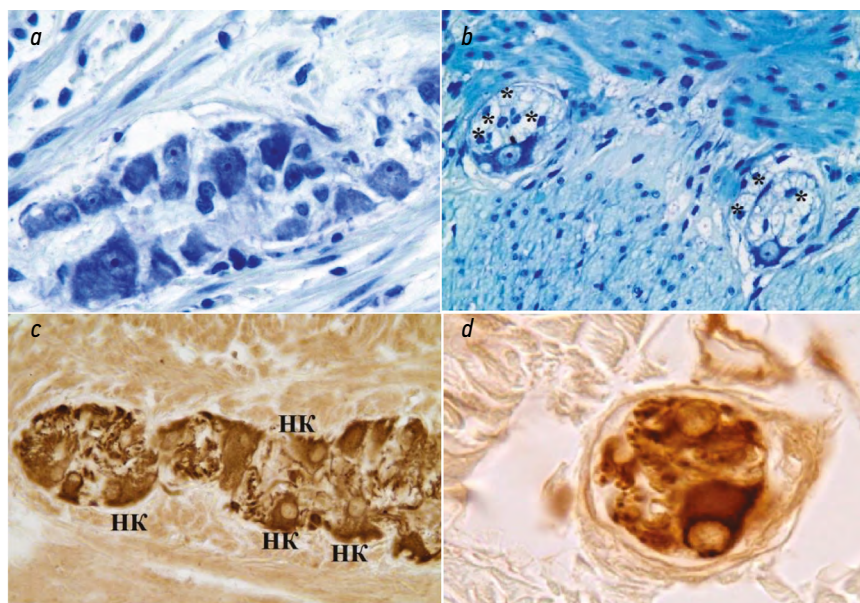


Рис. 2. Нервные клетки различных размеров и формы в ганглиях МС и ПС сигмовидной кишки больных ХМТЗ: *a* — реактивно измененные нервные клетки на продольном срезе тяжа МС (1-й случай), *b* — единичные сохранившиеся нервные клетки на поперечном срезе тяжа ганглиозного сплетения при дисплазии (2-й случай); *c* — нейроциты в плотном окружении нервных волокон (1-й случай); *d* — микроганглии в ПС стенки кишки. НК — нервные клетки, звездочки — вакуолизированные астроцитоподобные клетки. Окраска толуидиновым синим по Нисслю (*a*, *b*); иммуногистохимическая реакция на периферин (*c*, *d*). Ув. $\times 400$ (*a*, *b*, *c*), $\times 1000$ (*d*).

Fig. 2. Nerve cells of various sizes and shapes in the ganglia of the Meissner nerve plexus (MNP) of the sigmoid colon of patients with chronic slow-transit constipation. *a* — reactively altered nerve cells on the longitudinal section of the MNP strand (1 case), *b* — single preserved nerve cells on the cross section of the ganglion plexus strand in dysplasia (2 cases); *c* — neurocytes in a dense environment of nerve fibers (1 case); *d* — microganglia in the submucosal nerve plexus of the intestinal wall. HK, nerve cells; asterisks, vacuolized astrocyte-like cells. Coloration with toluidine blue according to Nissli (*a*, *b*); immunohistochemical reaction to peripherin (*c*, *d*). Increase $\times 400$ (*a*, *b*, *c*); $\times 1000$ (*d*).

тяжей, составляющих сплетение, на поперечных срезах варьировала от 50 до 150 мкм. Нервные клетки в сплетении располагаются не только в виде ганглиев, но и, внутри межганглионарных стволиков и пучков, в виде мелких групп, рядов клеток, цепочек и отдельных нейроцитов. В МС сигмовидной кишки исследованных случаев обнаружены НК с различными признаками реактивных, дистрофических и тяжелых дегенеративных изменений (см. рис. 1*b, c*).

На срезах видно, что плотность расположения нейронов в тяжах и стволиках неодинакова, связано это с гибелью части нейронов. НК в ганглиях в МС имеют различные размеры (от 25 до 45–55 мкм) и форму: округлую, треугольную, сильно вытянутую, неправильную (см. рис. 1*a, b, c*). Для большинства НК характерны ацентрично расположенные ядра и, в большей или меньшей степени выраженности, хроматофильная цитоплазма. Эти изменения свидетельствуют о том, что значительная часть НК ганглия находится в реактивном функциональном состоянии, отражающем признаки «аксональной реакции» (см. рис. 1*a*). Некоторые из них имеют гомогенную, слабо окрашенную в голубой цвет цитоплазму с низкой хроматофильностью и слабо проявляющимися контурами ядра. У других зерна и глыбки нисслевского вещества располагаются в виде ободка по периферии цитоплазмы. Третьи имеют сморщенный вид, интенсивно темно-синего цвета цитоплазму и гиперхромное ядро. Их, согласно данным Ю.М. Жаботинского [10] и Н.Е. Ярыгина [16], следует отнести к типу, «темных» или «пикнотичных», нейронов. Эти типы нейронов встречаются во всех трех исследованных случаях. Кроме того, в некоторых ганглиях ЭНС наблюдаются немногочисленные группы и/или одиночные клетки с характерными морфологическими признаками интактных нейронов. Они имеют крупные размеры тела (от 40 до 60 мкм в диаметре), неправильную форму, большой объем цитоплазмы с выраженными глыбками нисслевского вещества, крупное пузырьковидное светлое ядро с одним хорошо различимым ядрышком. Такие клетки можно нередко видеть как в сохранившихся, так и в запустевших ганглиозных сплетениях (см. рис. 1*a, 2a, b*). О функциональной активности нервных клеток свидетельствует наличие у них иммунореактивных отростков, выявляющихся селективно на маркер — периферин (см. рис. 2*b*).

В ганглиях МС толстой кишки наблюдаются также НК с признаками тяжелой патологии: на стадиях глыбчатого и зернистого распада цитоплазмы, в состоянии некробиотических изменений — «клетки-тени» (без видимых цитоплазматических органелл и ядра). В некоторых ганглиях, особенно во 2-м и 3-м случаях, часто наблюдаются НК с сильно сморщенным, небольших размеров ядром и вакуолизированной цитоплазмой (см. рис. 1*b*).

Сравнительный анализ срезов показал, что в разных местах исследуемых отделов сигмовидной кишки в макро- и микроганглиях находятся НК не только

с признаками реактивных, дистрофических, дегенеративных, тяжелых патологических изменений, но также погибшие клетки. Морфологические признаки гибели ганглиозных клеток в МС были зарегистрированы во всех случаях: редко в 1-м, чаще во 2-м и особенно выраженные — выпадение или дисплазия НК и дисганглиогенез в 3-м случае (см. рис. 1*b, d*).

Особого внимания требует вопрос, касающийся изменений нейроглиальных взаимоотношений в ганглиозных сплетениях. Согласно данным литературы, в работах, выполненных с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и иммуногистохимии [6, 17], в ганглиях ЭНС животных и человека обнаружен уникальный тип глии — астроцитоподобные клетки (АС), сходные по строению и функции с астроцитами центральной нервной системы, а также нейролеммоциты и шванновские клетки, свойственные вегетативным ганглиям. АС хорошо определяются по гиперхромным, округлой формы ядрам, размеры которых варьируют до 15 до 25 мкм. Цитоплазма этих клеток не всегда четко выражена при окраске толуидиновым синим. Однако в очагах гибели или распада НК при окраске по Нисслю среди астроцитоподобных элементов можно дифференцировать два вида клеток: мелкие — фиброзные и более крупные — плазматические глиальные клетки. Последние определяются по гомогенной, сероватого цвета цитоплазме с сильно уплощенными «разлапистыми» отростками.

Количество и локализация ганглиозных клеток (ГК) в ганглиях сильно варьируют. В некоторых ганглиях они расположены разреженно, иногда вблизи НК. В ганглиях с патологически измененными НК наблюдается выраженный глиоз и образование очаговых скоплений ГК, состоящих из 5–15 клеток (см. рис. 1*b*). Они вплотную окружают нейроны, часть инвагинированы в цитоплазму. В местах контактов АС с НК иногда видны проявления отека межклеточного пространства, неравномерность контуров тела НК, их вакуолизация, наличие продуктов распада цитоплазмы, то есть все признаки гибели нейронов. Рядом с дегенерирующими НК и очагами окружающих их АС в ганглиях видны запустевшие участки, свободные от нейронов. Они определяются по наличию в этих местах в зависимости от тяжести патологических изменений, большего или меньшего количества специализированных, по нашему предположению, «вакуолизированных АС». Запустевшие участки имеют крупные размеры, сравнимые с таковыми НК (до 35–55 мкм), овальное или в виде полумесяца гиперхромное ядро темно-синего цвета и сильно вакуолизированную цитоплазму, содержащую прозрачную жидкость (вероятно, экссудативную). Пока что трудно установить природу этих клеток — являются ли они глиальными или моноцитарными, и ответить на вопрос, участвуют ли они в фагоцитозе нейронов. Однако подобные морфологические картины присутствия или замещения вакуолизированными АС мест погибших НК отражают функциональные

механизмы гибели нейронов с их участием. Эти факты частично согласуются с известными данными литературы об участии глиальных клеток в процессах гибели НК. Свето- и электронномикроскопически было показано, что сателлитные клетки спинномозговых ганглиев животных, например, при определенных обстоятельствах нарушения иннервации участвуют в удалении продуктов распада НК путем нейронофагии, и на месте гибели остаются только «глиальные узелки Нажотта» [10, 13, 14, 17, 18]. В то время как в ганглиях ЭНС, по нашему предположению, АС принимают самое активное участие в гибели ГК МС. Однако по какому механизму гибнут НК при ХМТЗ в толстой кишке (путем апоптоза или иным способом), пока неясно.

Выявлено, что ПС отделено от МС широким слоем рыхлой соединительной ткани с многочисленными кровеносными, лимфатическими сосудами, тучными клетками. Его микроганглии состоят из небольшого числа (от 3 до 7) НК, окружены пучками коллагеновых волокон и близко прилегают к мышечной пластинке слизистой оболочки. Нейроны ПС значительно мельче, чем в МС, размеры их составляют от 20 до 35 мкм в диаметре, и они имеют округлую или треугольную форму тела и более темную окраску ядра и цитоплазмы (см. рис. 2*д*).

Иногда микроганглии находятся на значительном расстоянии друг от друга и связаны между собой тонкими пучками безмиелиновых нервных волокон. В литературе имеются данные, указывающие, что НК ПС участвуют в иннервации гладкомышечной пластинки, желез, сосудов и крипт слизистой оболочки [11, 19]. В ганглиях ПНС сплетения, так же как и в МС, обнаруживаются признаки деструктивно-дистрофических изменений НК. Однако в целом патологический характер морфологических изменений в них значительно менее выражен, чем в МС.

Во 2-м и 3-м случаях обнаружены выраженные изменения со стороны лимфоидных фолликулов (ЛФ), расположенных на границе подслизистой и слизистой оболочек. В норме они располагаются обычно на достаточно большом расстоянии друг от друга и имеют, как правило, одинаковые размеры. Однако в упомянутых случаях

установлено заметное увеличение числа ЛФ и их гипертрофия. В одном поле зрения иногда насчитывалось не один или два, а до 5–8 гипертрофированных узлов. Кроме того, были выявлены факты воспаления — диффузной и очаговой лимфо-моноцитарной инфильтрации в слизистой оболочке, в некоторых участках мышечных слоев, вокруг и внутри ганглиозных сплетений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью окраски толуидиновым синим по Нислю в ганглиозных сплетениях (Ауэрбаха и Мейсснера) исследованных отделов ободочной и сигмовидной кишки трех больных, страдающих ХМТЗ, обнаружены существенные нарушения иннервации с различной степенью морфологических изменений нервных клеток. В первых двух случаях описаны клетки с признаками реактивных, дистрофических, тяжелых дегенеративных изменений. Кроме того, в ганглиозном МС в большей или меньшей степени постоянно отмечались факты гибели нервных клеток. Массовая гибель, выпадение или дисплазия нейронов, а также дисганглиеноз, как при болезни Гиршпрунга, установлены в 3-м случае. Во многих ганглиях выявлены факты глиоза, образования глиальных узелков, а также «вакуолизированных астроцитов-макрофагов», которые, по нашему мнению, принимают активное участие в гибели ГК ЭНС в толстой кишке человека при ХМТЗ. Наряду с нейродегенеративными изменениями в различных тканях стенки кишки присутствуют диффузные и очаговые лимфо-моноцитарные воспалительные инфильтраты: в слизистой оболочке, в мышечных слоях и в ганглиозных сплетениях. Таким образом, патологические изменения в ганглиозных сплетениях свидетельствуют о проявлениях нейропатии и могут служить основной причиной выраженных функциональных нарушений нормальных функций в изученных отделах кишечника и причиной части симптомов, от которых страдают пациенты, и требуют углубленного изучения для клинико-морфологического анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brenner D.M., Shah M. Chronic Constipation // *Gastroenterol Clin North Am*. 2016. Vol. 45, No. 2. P. 205–216. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.013
2. Prichard D.O., Bharucha A.E. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. [version 1; peer review: 2 approved] // *F1000Research*. 2018. Vol. 7. P. 1640. DOI: 10.12688/f1000research.15900.1
3. Самедов Б.Х., Яровенко И.А., Самедов Б.Б. Патогенетически обоснованная терапия запора // *Врач*. 2012. № 3. С. 15–21
4. Yue T., Li W., Jing-Wang Y., et al. Defecation function and quality of life in patients with slow-transit constipation after colectomy // *World J Clin Cases*. 2020. Vol. 8, No. 10. P. 1897–1907. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i10.1897
5. Майстренко Н.А., Манихас Г.М., Сазонов А.А., и др. Влияние возрастного фактора и иммунофенотипа опухоли на эффективность циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки // *Вопросы онкологии*. 2019. Т. 65, № 6. С. 855–862.

6. Wedel T., Roblick U.J., Ott V., et al. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum*. 2002. Vol. 45, No. 1. P. 54–62. DOI: 10.1007/s10350-004-6114-3
7. Bernardini N., Segnani C., Ippolito C., et al. Immunohistochemical analysis of myenteric ganglia and interstitial cells of Cajal in ulcerative colitis // *J Cell Mol Med*. 2012. Vol. 16, No. 2. P. 318–327. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01298.x
8. Bassotti G., Villanacci V., Creţoiu D., et al. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out // *World J Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No. 26. P. 4099–4105. DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4099
9. Майстренко Н.А., Чирский В.С., Сазонов А.А., и др. Комплексный подход в обосновании хирургической тактики при местно распространенных формах колоректального рака у пациентов старших возрастных групп // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019. Т. 178, № 2. С. 38–45. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45
10. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нервной клетки, нервного волокна и окончаний. Патологическая анатомия нервной системы / под ред. Б.С. Хоминского. М.: Медгиз, 1962. Т. 2. С. 15–55.
11. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина: Ленингр. отд-ние, 1983. 295 с.
12. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Петрова Е.С., и др. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии / под ред Д.Э. Коржевского. СПб., 2014. 2-е изд., испр. и доп. 119 с.
13. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. Л.: Медицина, 1965. 328 с.
14. Dogiel A.S. Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere. In: *Archives of Anatomy and Physiology*. 1899.
15. Лаврентьев Б.И. Теория строения вегетативной нервной системы / под ред. В. В. Португалова. М.: Медицина, 1983. 256 с.
16. Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н. Патологические и приспособительные изменения нейронов. М.: Медицина, 1973. 191 с.
17. Gulbransen B.D., Sharkey K.A. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 9, No. 11. P. 625–632. DOI:10.1038/nrgastro.2012.138
18. Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И. Периферическая нервная система. СПб.: Наука, 1999. 281 с.
19. Чумасов Е.И., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Исследование иннервации двенадцатиперстной кишки крысы с использованием нейтральных иммуногистохимических маркеров // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020. Т. 106, № 7. С. 853–865. DOI: 10.31857/S086981392007002X

REFERENCES

1. Brenner DM, Shah M. Chronic Constipation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(2):205–216. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.013
2. Prichar DO, Bharucha AE. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. [version 1; peer review: 2 approved] *F1000Research*. 2018;7:1640. DOI: 10.12688/f1000research.15900.1
3. Samedov BH, Jarovenko IA, Samedov VB. Patogeneticheski obosnovannaja terapija zapora. *Doctor*. 2012;(3):15–21. (In Russ.).
4. Yue T, Li W, Jing-Wang Y, et al. Defecation function and quality of life in patients with slow-transit constipation after colectomy. *World J Clin Cases*. 2020;8(10):1897–1907. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i10.1897
5. Majstrenko NA, Manihas GM, Sazonov AA, et al. Influence of the age factor and tumor immunophenotype on the effectiveness of cytoreductive operations in metastatic colorectal cancer. *Problems Oncology*. 2019;65(6):855–862. (In Russ.).
6. Wedel T, Roblick UJ, Ott V, et al. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):54–62. DOI: 10.1007/s10350-004-6114-3
7. Bernardini N, Segnani C, Ippolito C, et al. Immunohistochemical analysis of myenteric ganglia and interstitial cells of Cajal in ulcerative colitis. *J Cell Mol Med*. 2012;16(2):318–327. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01298.x
8. Bassotti G, Villanacci V, Creţoiu D, et al. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4099–4105. DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4099
9. Majstrenko NA, Chirskij VS, Sazonov AA, et al. Comprehensive approach to choosing surgical tactics for locally advanced forms of colorectal cancer in patients of older age groups. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(2):38–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45
10. Zhabotinskij JuM. Normal'naja i patologicheskaja morfologija nervnoj kletki, nervnogo volokna i okonchanij. *Patologicheskaja anatomija nervnoj sistemy*. Hominskogo BS, ed. Moscow: Medgiz; 1962;2:15–55. (In Russ.).
11. Nozdachev AD. Fiziologija vegetativnoj nervnoj sistemy. *Medicina: Leningr. otd-nie*; 1983. 296 p. (In Russ.).
12. Korzhevskij DJe, Kirik OV, Petrova ES, et al. *Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primenenie metodov immunogistohimii*. Korzhevskogo DE, ed. Saint Petersburg: 2014. Vol. 2. 119 p. (In Russ.).
13. Zhabotinskij JuM. *Normal'naja i patologicheskaja morfologija nejrona*. Leningrad: Medicina; 1965. 328 p. (In Russ.).
14. Dogiel AS. *Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere*. In: *Archives of Anatomy and Physiology*. 1899.
15. Lavrent'ev BI. *Teorija stroenija vegetativnoj nervnoj sistemy*. Portugalov VV. ed. Moscow: Medicina; 1983. 256 p. (In Russ.).
16. Jarygin NE, Jarygin VN. *Patologicheskie i prisposobitel'nye izmenenija nejronov*. Moscow: Medicina; 1973. 191 p. (In Russ.).
17. Gulbransen BD, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(11):625–632. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.138
18. Hozdrachev AD, Chumasov EI. *Perifericheskaja nervnaja sistema*. Saint Petersburg: Nauka; 1999. 281 p. (In Russ.).
19. Chumasov EI, Petrova ES, Korzhevskij DJe. Study of the rat duodenal innervation using neural immunohistochemical markers. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(7):853–865. (In Russ.). DOI: 10.31857/S086981392007002X

ОБ АВТОРАХ

***Вадим Бейбалаевич Самедов**, адъюнкт;
e-mail: samedov07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4002-6913;
SPIN-код: 1969-3264

Евгений Иванович Чумасов, доктор биологических наук,
профессор; e-mail: ua1ct@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-4859-6766; SPIN-код: 2569-9148

Павел Николаевич Ромашченко, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Елена Сергеевна Петрова, кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник; e-mail: iemmorphol@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0972-8658; SPIN-код: 3973-1421

Дмитрий Эдуардович Коржевский, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: iemmorphol@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-2456-8165; SPIN-код: 3252-3029

AUTHORS INFO

***Vadim B. Samedov**, graduate student;
e-mail: samedov07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4002-6913;
SPIN code: 1969-3264

Evgenii I. Chumasov, doctor of biological sciences, professor;
e-mail: ua1ct@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4859-6766;
SPIN code: 2569-9148

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;
SPIN code: 2571-9603

Elena S. Petrova, candidate of biological sciences, senior researcher;
e-mail: iemmorphol@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0972-8658; SPIN code: 3973-1421

Dmitry E. Korzhevskii, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: iemmorphol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2456-8165;
SPIN code: 3252-3029

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author