

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.532709>

Морфологические особенности базальных мембран структур энтеральной нервной системы при хроническом медленно-транзитном запоре

Е.И. Чумасов^{1,2}, Н.А. Майстренко³, П.Н. Ромащенко³, В.Б. Самедов³, Е.С. Петрова¹, Д.Э. Коржевский¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

² Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Исследования, посвящённые базальным мембранам в тканях энтеральной нервной системы, немногочисленны, проводятся на экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* и выполнены на животных. Недостаточно изученными остаются особенности строения и локализации базальных мембран, их клеточные источники в различных тканях ЖКТ в норме и при патологии.

Цель — исследование особенностей строения и распределения базальных мембран в тканях стенки толстой кишки человека и их изменений при хроническом медленно-транзитном запоре.

Материалы и методы. Изучены фрагменты сигмовидной ободочной кишки, полученные в результате выполненного в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова оперативного вмешательства по поводу хронического медленно-транзитного запора. В работе применяли селективный маркер — коллаген IV типа, а также нейрональные и глиальные иммуногистохимические маркеры (белки PGP 9.5, GFAP, S100β).

Результаты. Показано, что наивысшая степень коллаген IV-иммунореактивности в пределах стенки кишки наблюдается в мышечной оболочке, слабая — в сосудистом сплетении подслизистой основы, локально выраженная — в субэпителиальной области слизистой оболочки (в верхних отделах крипт). В гладкомышечной мускулатуре базальные мембраны выявлены вокруг гладких миоцитов продольного и кругового слоёв мышечной оболочки, в собственной мышечной пластинке слизистой оболочки, вен и артерий сосудистого сплетения, а также в эндотелии. Показано, что ганглиозное Ауэрбахово (межмышечное) сплетение отграничено от тесно прилежащих мышечных слоёв выраженной непрерывной базальной мембраной, сходной с базальной пластинкой (glia limitans) головного и спинного мозга ЦНС. Мембрана отчётливо определяется по внешнему виду: имеет форму непрерывной полой трубчатой структуры с неравномерным диаметром. Источниками образования базальной пластинки вокруг ганглиев Ауэрбахова и Мейсснерова сплетений служат различные глиальные элементы: в первом сплетении — астроцитоподобные и безмиелиновые шванновские клетки (оба вида находятся в нейропиле), а во втором — глия автономной нервной системы (клетки-сателлиты нейронов и нейролеммоциты постганглионарных нервных волокон).

Заключение. Впервые продемонстрирован переход базальной мембраны (базальной пластинки) с Ауэрбахова сплетения в многочисленные базальные мембраны нейролеммоцитов ремаковских волокон основного терминального нервного сплетения, участвующих в иннервации гладких миоцитов мышечной оболочки. В работе установлены признаки дистрофических изменений структуры базальных мембран, связанные с патологическими изменениями при хроническом медленно-транзитном запоре: отёком тканей, воспалительными реакциями, проявлениями аганглиоза, глиоза, очаговой денервации мышечных клеток, дегенерации нервных окончаний в составе сплетений.

Ключевые слова: базальные мембраны; ткани стенки кишки; хронический медленно-транзитный запор; коллаген IV; иммуногистохимические методы.

Как цитировать:

Чумасов Е.И., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Самедов В.Б., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Морфологические особенности базальных мембран структур энтеральной нервной системы при хроническом медленно-транзитном запоре // Морфология. 2022. Т. 160, № 4. С. 225–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.532709>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.532709>

Morphological features of basal laminas of enteral nervous system structures in chronic slow transit constipation

Evgenii I. Chumasov^{1,2}, Nicolay A. Maistrenko³, Pavel N. Romashchenko³, Vadim B. Samedov³, Elena S. Petrova¹, Dmitry E. Korzhevskii¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;

² St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Studies on basal laminas in the tissues of the enteric nervous system are few and are carried out on experimental models *in vivo* and *in vitro*, performed on animals. The morphological features of the structure and localization of BL, their cellular sources of origin in various tissues of the gastrointestinal tract in normal and pathological conditions remain poorly studied.

AIM: Study of morphological features and distribution of basal laminas in human colon tissues and their changes in pathology.

MATERIALS AND METHODS: Fragments of the large intestine, obtained as a result of surgery for chronic slow-transit constipation, performed in S.M. Kirov Military Medical Academy were studied. The selective marker of basal laminas, type IV collagen, as well as neuronal and glial immunohistochemical markers (PGP 9.5, GFAP, S100 β proteins) were used in the work

RESULTS: It has been shown that the greatest immunoreactivity within the intestinal wall is observed in the myenteric membrane, weak — in the vessels of the submucosa, locally expressed — in the subepithelial region of the mucous membrane (in the upper sections of the crypts). In smooth muscle, basal laminas were found around the smooth muscle cells of the longitudinal and concentric layers of the muscular membrane, mucous membrane, veins and arteries, as well as in the endothelium. It has been shown that the ganglionic Auerbach's plexus is delimited from closely adjacent muscle layers of a continuous basal lamina, similar to the basal plate (glia limitans) of the brain and spinal cord of the CNS. It is clearly defined by its appearance — it has the form of a continuous hollow tubular structure. The sources of the formation of the basal plate around the ganglia of Auerbach and Meissner's plexuses are various glial elements: in the first plexus, astrocyte-like and non-myelinated Schwann cells (both types located in the neuropil), and in the second plexus, glia of the autonomic nervous system (satellite cells of neurons and neurolemmocytes of postganglionic nerve fibers).

CONCLUSIONS: For the first time, the transition of basal lamina from the Auerbach's plexus to numerous basal plates of neurolemmocytes of the Remakov fibers of the main terminal nerve plexus, which are involved in the innervation of the smooth muscle cells of the muscular membrane, is shown. Signs of dystrophic changes in the basal lamina structure associated with pathological changes in chronic slow transit constipation (tissue edema, inflammatory reactions, manifestations of agangliosis, gliosis, focal denervation of muscle cells, degeneration of nerve endings of neuromuscular and ganglionic plexuses) are shown in the work.

Keywords: basal lamins; colon wall tissues; chronic slow transit constipation; collagen IV; immunohistochemical methods.

To cite this article:

Chumasov EI, Maistrenko NA, Romashchenko PN, Samedov VB, Petrova ES, Korzhevskii DE. Morphological features of basal laminas of enteral nervous system structures in chronic slow transit constipation. *Morphology*. 2022;160(4):225–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.532709>

Received: 28.02.2023

Accepted: 26.06.2023

Published: 06.10.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Базальные мембраны (БМ) — специализированные гистологические неклоточные структуры, производные не только эпителиальных клеток, но и клеток различного генеза, выполняющие функции диффузионного барьера. Наличие БМ характерно для всех видов эпителиев, эндотелиев, кровеносных сосудов, гладких миоцитов мышечных волокон поперечно-полосатой мускулатуры, кардиомиоцитов, астроцитов, шванновских клеток, клеток периневральных оболочек ганглиев, нервных стволов и пучков, а также других структур [1–4]. Основными компонентами БМ являются следующие белки: коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат-протеоглики, фибронектин, энтактин (нидоген). Достаточно хорошо представлены данные о тонкой структуре БМ, полученные с помощью иммуногистохимии, трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии [1, 5]. В БМ (толщиной от 40 до 50 нм и более) выделяют два слоя — светлый и тёмный. Один (*lamina lucida*) прилежит непосредственно к плазмалемме, другой (тёмный, *lamina densa*) — находится на периферии. В литературе используются различные термины для обозначения базальных мембран — БМ, «базальная ламина» (БЛ) или «базальная пластинка» (БП) [6]. Функции БМ многочисленны. Они участвуют в формировании полудесмосом, являются «фильтром» для внеклеточных жидкостей, обладают селективной проницаемостью, служат препятствием для чужеродных микрочастиц, погибших клеток и микробов. С другой стороны, БМ способствуют проникновению биологически активных веществ, находящихся в интерстиции: гормонов, факторов роста, нейромедиаторов, цитокинов и др. Содержащиеся в БМ белки (протеоглики, коллаген, ламинин), обладая антигенными свойствами, могут быть использованы в качестве маркера БМ. В последние годы коллаген IV типа часто используют в качестве иммуногистохимического маркера для исследования БМ в различных тканях в норме и при патологии [7].

Одной из основных функций БМ служит участие в процессах морфо-, органо-, гисто- и цитогенеза. Отмечено их значение для развития тканей, специализации и цитодифференцировки клеток [2]. Ламинин служит сигналом, направляющим «конусы роста» в процессах органо- и гистогенеза. Имеются данные о том, что БМ играют существенную роль в миграции развивающихся нейронов и в формировании нейроглиальных взаимоотношений в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе [8]. Наименее изучены БМ в структурах автономной нервной системы (АНС). В конце прошлого века академиком А.Д. Ноздрачёвым описаны особенности одного из отделов АНС — метасимпатической нервной системы, в частности её энтеральной части [4]. Термин «*enteric system*» был введён английским гистологом и физиологом Д. Ленгли [4]. Энтеральная нервная система (ЭНС) включает в себя Ауэбахово и Мейсснеро

сплетения, иннервирующие стенки органов желудочно-кишечного тракта. Работы, посвящённые исследованию БМ ЭНС, немногочисленны. Большинство из них проводятся на экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* и выполнены на животных [5, 8, 9]. По-прежнему остаются недостаточно изученными особенности строения БМ, их клеточные источники в различных тканях ЖКТ в норме и при патологии.

Цель исследования — изучить особенности строения и распределения базальных мембран в тканях стенки толстой кишки человека и их изменений при хроническом медленно-транзитном запоре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена на резекционном материале, полученном на кафедре факультетской хирургии имени С.П. Фёдорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. С помощью иммуногистохимических методов (ИГХ-методов) исследовали фрагменты сигмовидной ободочной кишки, полученные в результате оперативного вмешательства по поводу хронического медленно-транзитного запора (ХМТЗ).

Условия проведения

Центры, принявшие участие в исследовании: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова.

Продолжительность исследования

Работа велась в течение двух лет: в первый год проводили сбор материала, во второй — изготовление препаратов, анализ.

Описание медицинского вмешательства

Объектом исследования послужили фрагменты сигмовидной ободочной кишки, полученные на кафедре факультетской хирургии им. С.П. Фёдорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в результате оперативного вмешательства по поводу ХМТЗ (три случая, женщины в возрасте 37–40 лет).

Материал фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида [10]. После обезжизивания в спиртах возрастающей концентрации и ксилоле материал заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. ИГХ-реакции проводили на парафиновых срезах. Для иммуногистохимического выявления белка PGP 9.5 применяли поликлональные кроличьи антитела (Spring Bioscience, США). Для исследования клеток глии периферической нервной системы проводили ИГХ-реакции на белок S100β

и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела к белку S100 β (Dako, Дания), для выявления GFAP — моноклональные мышинные антитела (клон SPM 507) (Spring Bioscience, США). Для выявления БМ использовали антитела к коллагену IV типа. В качестве вторичных реагентов применяли реактивы из набора Reveal Polyvalent HRP DAB Detection System (Spring Bioscience, США). Часть препаратов докрашивали толуидиновым синим по Нисслию и гематоксилином.

Для осуществления негативного контроля ИГХ-реакций на часть срезов вместо первичных антител наносили их разбавитель (Dako, Дания). Анализ гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems, Германия) и цифровой камеры Leica ICC50 (Leica Microsystems, Германия).

Основной исход исследования

С помощью ИГХ-реакции на коллаген IV установлено, что наибольшая плотность иммунореактивных структур в толстой кишке человека наблюдается в миентеральной оболочке, слабая — в сосудистом сплетении подслизистой оболочки и локально выраженная — в субэпителиальной области слизистой оболочки (в верхних отделах крипт). Впервые описаны участки перехода БП (сходной с *glia limitans* ЦНС) с поверхности ганглиев Ауэрбахова сплетения в густую узкопетлистую сеть БМ нейролеммоцитов ремаковских волокон (безмиелиновых симпатических волокон). Установлены морфологические признаки нарушений структуры БМ, отмечено, что большая часть БМ, описанных при ХМТЗ, имеют типичное строение, поэтому полученный материал может быть использован для общегистологического анализа БМ толстой кишки человека.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/22 от 06.04.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Иммунопозитивные структуры, выявленные с помощью реакции на коллаген IV, были обнаружены в различных тканях стенки кишки. ИГХ-реакцию тёмно-коричневого цвета выявляли в продольном и круговом слоях мышечной оболочки, в мышечной пластинке слизистой оболочки, вокруг вен и артерий, а также в эндотелии различных кровеносных сосудов. При малых увеличениях микроскопа видно, что наибольшее количество коллаген IV-иммунопозитивных БМ концентрируется в мышечной оболочке (рис. 1, *a, b*). Это связано с массой гладких миоцитов (ГМ) мышечной оболочки кишки, каждый из которых окружён БМ, иммунопозитивной к коллагену IV.

На поперечных срезах, проходящих через кишечную стенку, видно, что БМ ГМ продольного слоя имеют вид параллельных тубулярных, а в круговом слое — кольцевидных структур (рис. 1, *c, d*).

Отчётливо проявляются БМ также в двух основных нервных сплетениях: Ауэрбаховом и Мейсснеровом, вокруг их ганглиев, межганглионарных нервных стволиков и пучков. Ауэрбахово ганглиозное сплетение, расположенное между продольным и круговым слоями мышечной оболочки, чётко идентифицируется на фоне массы ГМ. Оно представлено светлыми полыми трубчатыми образованиями диаметром от 0,5 до 150 мкм и прослеживается на значительном расстоянии в пределах среза (см. рис. 1, *a*). Внутри самих ганглиев видны только окрашивающиеся гематоксилином ядра клеток (см. рис. 1, *c, d*). Клеточные элементы с крупными сферическими ядрами являются нейронами, а с мелкими, слегка удлинёнными, гиперхромными, интенсивно окрашенными в синий цвет ядрами — глиальные клетками. Как известно, по структурной организации нейропилей ганглиев Ауэрбахова сплетения имеет сходство с ЦНС и состоит из плотно упакованных отростков нервных и глиальных клеток, многочисленных синаптических структур, которые данным методом не определяются.

Ганглии Ауэрбахова сплетения окружены хорошо контурированной, коричневого цвета, равномерной по толщине БМ (см. рис. 1). В дальнейшем мы будем её обозначать как БП Ауэрбахова сплетения.

В одних случаях можно видеть непрерывный ход БЛ вокруг цепочек ганглиев, в других — вокруг межганглионарных ветвей, в третьих — в местах их ветвления или перекрёста. В последнем случае они выглядят как близко прилежащие друг к другу скопления кольцевидных структур (см. рис. 1, *b*).

Для выяснения клеточной принадлежности БМ Ауэрбахова и Мейсснерова сплетений, безмиелиновые аксоны которых иннервируют различные ткани всех трёх оболочек кишечной стенки, применяли ИГХ-методы. Используя ИГХ-реакцию на белок PGP 9.5, мы нередко встречали места выхода пучков нервных волокон из Ауэрбахова ганглиозного сплетения непосредственно в мышечную ткань и наблюдали образование в ней узкопетлистой терминальной сети мионевральных синапсов (рис. 2, *a*). Сравнительный анализ глиальных элементов ганглиозных сплетений ЭНС с помощью ИГХ-маркёров (белка S100 β и GFAP) показал, что глия Ауэрбахова сплетения (рис. 2, *c*) представлена двумя типами клеток: GFAP⁺ астроцитоподобными клетками и S100 β ⁺ нейролеммоцитами, сходными с глией вегетативной нервной системы (см. рис. 2, *c*; рис. 2, *d*). На рисунке можно видеть, как из ганглия в продольный и круговой слои мышечной оболочки стенки кишки выходят ветви узкопетлистой сети варикозных аксонов основного терминального нервного сплетения. В мышечной оболочке они формируют терминальную сеть мионевральных синапсов дистантного типа — *en passant*.

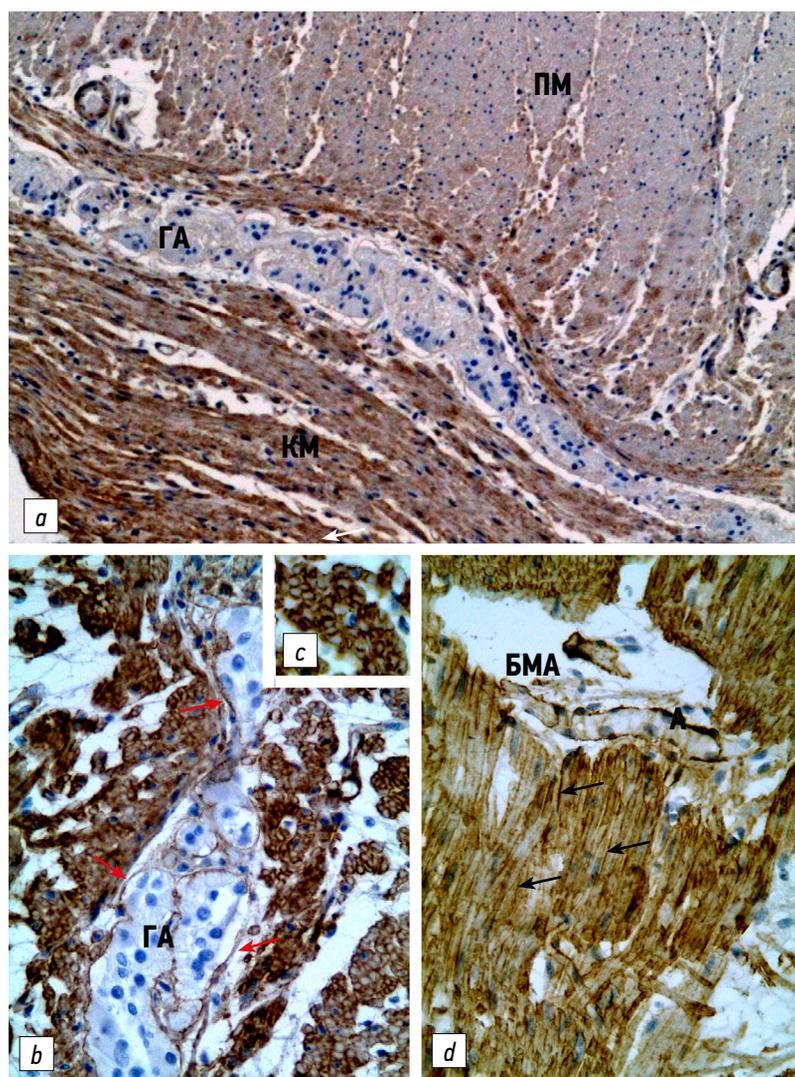


Рис. 1. Общий вид межмышечного ганглиозного сплетения в стенке сигмовидной ободочной кишки (*a*) и его фрагменты (*b-d*). ПМ — продольный и КМ — круговой мышечные слои; ГА — ганглии Ауэрбаха сплетения; чёрные стрелки — гладкие миоциты на поперечных и продольных срезах; красные стрелки — базальная пластинка вокруг ганглиев; БМА — базальные мембраны артериолы; А — артериола. Иммуногистохимическая реакция на коллаген IV типа; подкраска гематоксилином; $\times 100$ (*a*); $\times 400$ (*b-d*).
Fig. 1. General view of the intermuscular ganglionic plexus in the wall of the sigmoid colon (*a*) and its fragments (*b-d*). ПМ — longitudinal and КМ — concentric muscle layers; ГА — ganglia of the Auerbach plexus; black arrows — smooth muscle cells in transverse and longitudinal sections; red arrows — basal plate around the ganglia; БМА — basement membranes of arterioles; А — arteriole. Immunohistochemical reaction to type IV collagen; hematoxylin staining; $\times 100$ (*a*); $\times 400$ (*b-d*).

Мы исследовали выходящие пучки постганглионарных аксонов из ганглиозного сплетения в окружающую мышечную ткань вплоть до образования ремаковских волокон основной терминальной сети (см. рис. 2, *a*; рис. 3). Используя ИГХ-реакцию на коллаген IV, при больших увеличениях выявили участки перехода БЛ (glia limitans) ганглиев в БМ нервных волокон, иннервирующих мышцы. На рисунке видно, что базальная пластинка, окружающая ганглий, в области выхода из него многочисленных пучков постганглионарных аксонов переходит в БМ многочисленных нейролеммоцитов ремаковских тяжей основного терминального сплетения. БЛ, располагающаяся на поверхности ганглия, продолжается в межганглионарном стволике, находящемся вне ганглия. В стволике

различаются следующие параллельно клеточно-волоконистые тяжи. Ядра глиальных клеток в стволике, окрашенные гематоксилином в синий цвет, имеют палочковидную форму, располагаются в виде цепочки, в некоторых местах вокруг них определяется светло-серая цитоплазма. По морфологическим признакам и цитоархитектонике они сходны с постганглионарными нервными пучками и тяжами волокон АНС.

Высокой иммунореактивностью обладают структуры БМ также в Мейсснеровом сплетении. Микроганглии Мейсснерова сплетения, в отличие от ганглиев Ауэрбаха сплетения, находятся не среди мышечной, а среди рыхлой соединительной ткани подслизистой основы и окружены пучками коллагеновых волокон. Нейроциты

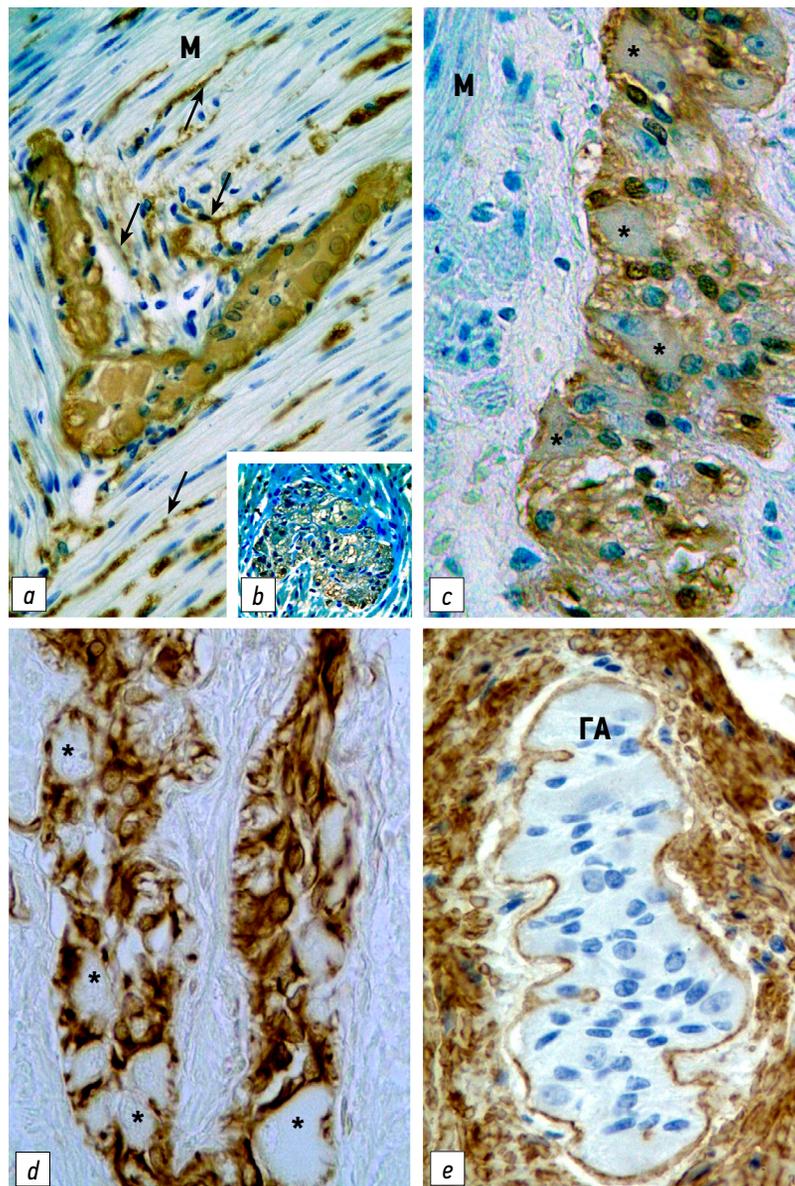


Рис. 2. Клеточная организация ганглиев Ауэрбаха сплетения: *a* — общий вид; *b* — поперечный срез межганглионарного стволика; *c* — нейролеммоциты (клетки с тёмными ядрами); *d* — астроцитоподобные глиальные клетки; *e* — БЛ вокруг ганглия; ГА — ганглий Ауэрбаха сплетения; ↑↑ — тяжи ремаковских волокон терминального сплетения, выходящие из ганглия в мышцы; звёздочками обозначены нейроны. Иммуногистохимические реакции на белок PGP 9.5 (*a*), белок S100β (*b*, *c*), GFAP (*d*), коллаген IV (*e*). Окраска толуидином синим; ×400.

Fig. 2. Cellular organization of the ganglia of the Auerbach plexus: *a* — general view; *b* — transverse section of the interganglionic trunk; *c* — neurolemmocytes (cells with dark nuclei); *d* — astrocyte-like glial cells; *e* — BL around the ganglion; ГА — ganglion of the Auerbach plexus; ↑↑ — Remak's fibers of the terminal plexus, emerging from the ganglion into the muscles; asterisks indicate neurons. Immunohistochemical reactions to PGP 9.5 protein (*a*), S100β protein (*b*, *c*), GFAP (*d*), collagen IV (*e*). Toluidine blue staining; ×400.

микроганглиев и межганглионарные пучки аксонов Мейсснера сплетения тесно связаны с S100β⁺ иммунореактивными клетками: капсульными глиоцитами и нейролеммоцитами. БМ этих клеток селективно выявляются с помощью ИГХ-реакции на коллаген IV. Внутри ганглиев они наблюдаются в глиальной капсуле в нервных сплетениях — вокруг нейролеммоцитов, а также в составе клеток периневральной оболочки (рис. 4).

Наличие БМ обнаружено также в подслизистой основе и слизистой оболочке. С помощью ИГХ-реакции

на коллаген IV они избирательно выявляются в эндотелии крупных, средних и мелких артериальных и венозных сосудов подслизистой оболочки (рис. 5). В сосудистом слое подслизистой оболочки иммунореактивные БМ отчётливо проявляются вокруг ГМ и под эндотелием многочисленных, различного диаметра собирательных венозных сосудов, в редких артериолах и лимфатических сосудах (см. рис. 5).

В стенке кишки человека при ХМТЗ наблюдается ряд структурных изменений. В некоторых участках ганглиев

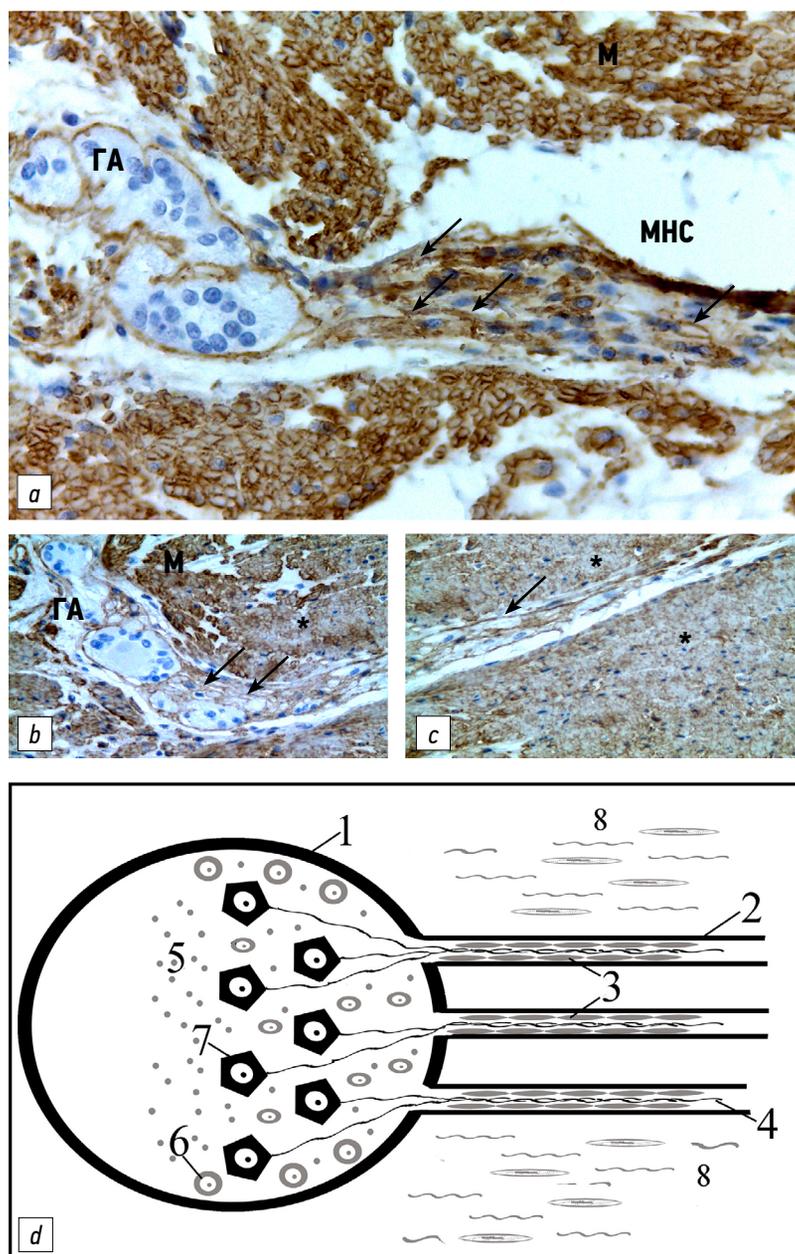


Рис. 3. Место перехода БЛ *glia limitans* ганглия Ауэрбаха сплетения в БМ вегетативных нервных волокон: *a* — межганглионарный нервный ствол (МНС); *b* и *c* — фрагменты пучков основного нервного сплетения, состоящего из ремаковских нервных волокон в мышцах; *d* — схема места перехода БЛ ганглия в БМ нейролеммоцитов: 1 — базальная пластинка ганглия; 2 — базальная мембрана нейролеммоцитов; 3 — нейролеммоциты; 4 — ремаковские нервные волокна; 5 — нейропиле ганглия; 6 — астроцитоподобная глия; 7 — нейрон; 8 — мышцы. М — мышцы; ГА — ганглий; ↑↑ — БМ, образованные нейролеммоцитами межганглионарного нервного стволика; звёздочками обозначены очаги дегенерации ГМ. Иммуногистохимическая реакция на коллаген IV, подкраска гематоксилином (*a-c*); $\times 400$ (*a-c*).

Fig. 3. Place of transition of the basal lamina *glia limitans* of the ganglion of Auerbach's plexus into the basal membranes of autonomic nerve fibers: *a* — interganglionic nerve trunk (MHC); *b* and *c* — fragments of the main nerve plexus, consisting of Remakov's nerve fibers in the muscles; *d* — scheme of the place of transition of the basal lamina of the ganglion into the basal membranes of neurolemmocytes: 1 — basal plate of the ganglion; 2 — basement membrane of neurolemmocytes; 3 — neurolemmocytes; 4 — Remakov nerve fibers; 5 — ganglion neuropil; 6 — astrocyte-like glia; 7 — neuron; 8 — muscles. M — muscles; GA — ganglion; ↑↑ — basal membranes formed by neurolemmocytes of the interganglionic nerve trunk; asterisks indicate places of smooth muscle cells degeneration. Immunohistochemical reaction to collagen IV, hematoxylin staining (*a-c*); $\times 400$ (*a-c*).

наряду с сохранившимися нейронами встречаются погибшие и патологически изменённые нервные клетки. Часть варикозных аксонов находится в состоянии зернистого распада. У пациентов с ХМТЗ симпатическая иннервация

в слизистой оболочке практически отсутствует. Количество и локализация глиальных клеток в ганглиях сильно варьируют. В некоторых ганглиях эти клетки разреженно или вблизи нервных клеток. В ганглиях

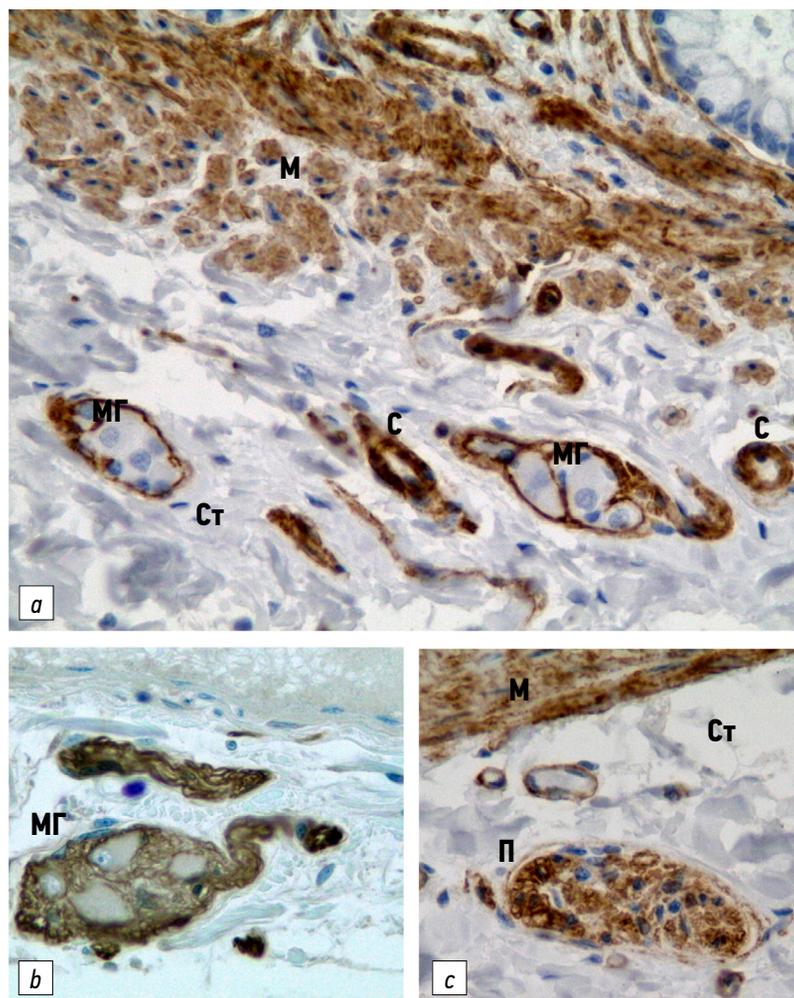


Рис. 4. Общий вид (а) и фрагменты (b, c) нервных структур Мейсснера сплетения. МГ — микроганглии; М — мышца собственной пластинки; Ст — соединительная ткань подслизистой оболочки; П — периневрий; С — кровеносные сосуды; КР — основание крипты. Иммуногистохимическая реакция на белок S100β (а, c) и коллаген IV (b); $\times 400$.

Fig. 4. General view (a) and fragments (b, c) of the nerve structures of the Meissner plexus. МГ — microganglia; М — muscle of its own plate; Ст — connective tissue of the submucosa; П — perineurium; С — blood vessels; КР — the basis of the crypt. Immunohistochemical reaction to S100β protein (a, c) and collagen IV (b); $\times 400$.

с патологически изменёнными нейронами наблюдается выраженный глиоз. В мышечной оболочке стенки кишки отмечается наличие большого числа глиальных клеток. Следует отметить, что в слизистой оболочке стенки кишки определяется выраженное представительство БМ: в одних криптах иммунореактивные БМ отчётливо прослеживаются на большом протяжении непосредственно под эпителием; в других нередко встречается патологическое отслоение БМ от плазмалеммы энтероцитов в результате экссудативного отёка и лейкоцитарной инфильтрации субэпителиальных пространств слизистой оболочки (рис. 5, b). В собственной соединительнотканной пластинке иммунореактивные признаки БМ встречаются в виде обрывочных фрагментов и принадлежат, по нашему мнению, к различным тканевым и клеточным структурам. Наиболее отчётливо определяются поперечные и продольные контуры эндотелиальной выстилки различного диаметра капиллярной сети сосудов,

одиночных ГМ и пучков ГМ. Часть фрагментов и профилей БМ в слизистой оболочке кишки принадлежит нейролеммоцитам терминальной сети ремаковских тяжёлых варикозных аксонов.

Были выявлены изменения БЛ вокруг ганглиозных Ауэрбаховых сплетений. Эти изменения проявлялись её истончением, ослаблением иммунореактивности, интенсивности окраски, утратой контрастности и нарушением равномерности и плотности белок-связанных ИГХ-преципитатов, связанных с плазмалеммой глиальных клеток.

Более тяжёлые патологические изменения отмечены со стороны БМ гладкомышечных клеток продольного и кругового слоёв миентеральной оболочки. В этих слоях нередко встречаются слабо окрашенные очаговые скопления ГМ с ослабленной иммунной контрастностью, а также коллаген IV-иммунонегативные гладкие миоциты с сильно изменённой формой ядер и цитоплазмы

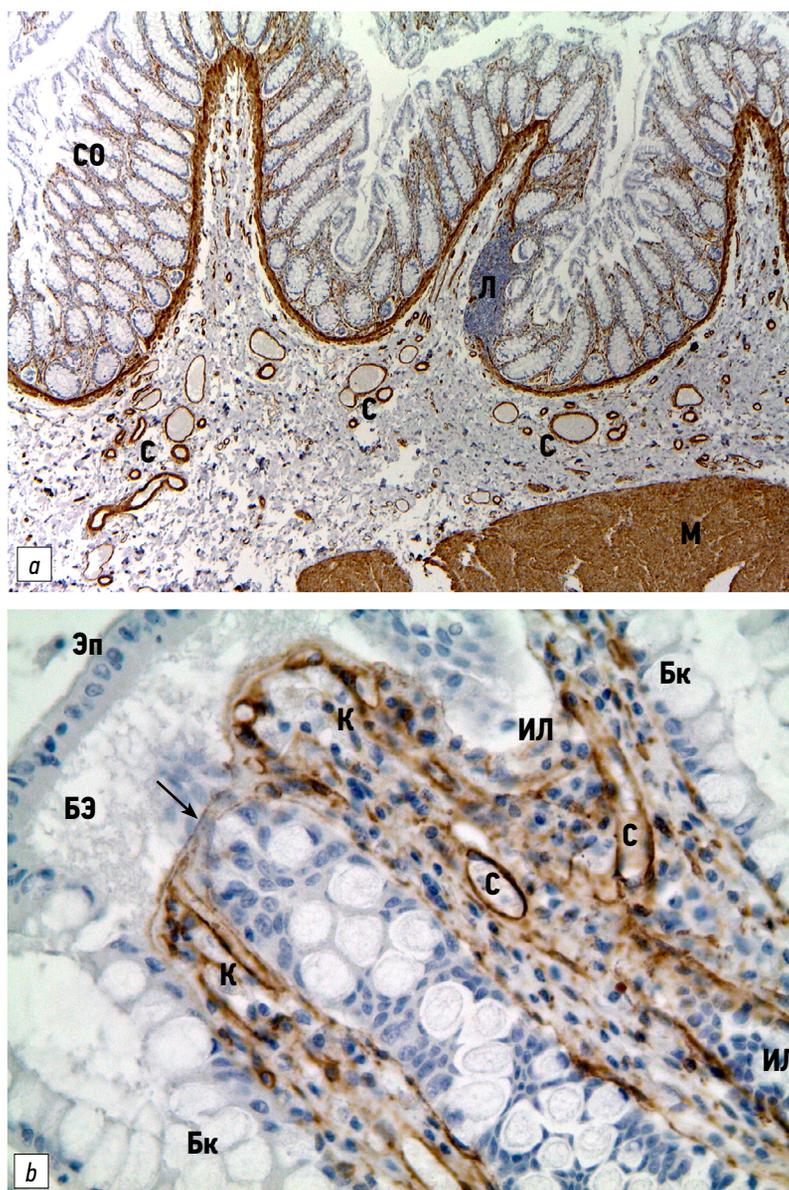


Рис. 5. Базальные мембраны в тканях слизистой и подслизистой оболочек сигмовидной ободочной кишки: *a* — общий вид; *b* — фрагмент распределения коллаген IV-иммунореактивных структур в СО. Эп — эпителий; БЭ — белковый экссудат в субэпителиальной области; Бк — бокаловидные клетки; Л — лимфоидная ткань; ↑ — субэпителиальная БМ, отторгнутая от эпителия из-за экссудативного отёка; С — сосудистый слой; М — мышцы; ИЛ — лейкоцитарные инфильтраты; К — крипты, в которых видны элементы БМ эндотелия капилляров и вен, ГМ и нейролеммоциты волокон ремаковского типа. Иммуногистохимическая реакция на коллаген IV; окраска гематоксилином; $\times 100$ (*a*); $\times 400$ (*b*).

Fig. 5. Basal membranes in the tissues of the mucosa and submucosa of the sigmoid colon. *a* — general view; *b* — a fragment of the distribution of collagen IV-immunoreactive structures in the mucosa. Эп — epithelium; БЭ — protein exudate in the subepithelial region; Бк — goblet cells; Л — lymphoid tissue; ↑ — subepithelial basement membrane torn away from the epithelium due to exudative edema; С — vascular layer; М — muscles; ИЛ — leukocyte infiltrates; КР — crypts, in which elements of the basement membranes of the endothelium of capillaries and veins, smooth muscle cells and neurolemmocytes of Remakov type fibers are visible. Immunohistochemical reaction to collagen IV; hematoxylin staining; $\times 100$ (*a*); $\times 400$ (*b*).

(рис. 3, *b*, *c*). У большинства таких клеток БМ не выявлялись. Чаще всего очаговые скопления патологически изменённых ГМ встречаются в круговом слое мышечной оболочки. Большая часть БМ, описанных при ХМТЗ, имеют типичное строение, поэтому полученный материал может быть использован для общегистологического анализа БМ толстой кишки человека.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Впервые исследованы морфологические особенности и распределение базальных мембран в тканях толстой кишки человека при ХМТЗ и описаны их изменения при патологии.

Обсуждение основного результата исследования

Накопилось достаточно большое число работ, выполненных с помощью электронной микроскопии и ИГХ-методов, свидетельствующих о необычности строения, функций и эволюционном развитии ганглиозных сплетений энтеральной нервной системы [11–15]. Найдено сходство строения тканей ЭНС, с одной стороны, с головным и спинным мозгом позвоночных, с другой — с «брюшным мозгом» или «нервной цепочкой» группы филогенетически древних беспозвоночных животных — кольчатых червей (*Polychaeta*). Одни авторы называют Ауэрбахово и Мейсснерово сплетения «первичным мозгом» [15], другие — «вторичным мозгом» [14, 16]. В работах прошлого века и в исследованиях последних лет, выполненных с помощью электронной микроскопии и морфометрии, подчеркивается сходство ганглиев Ауэрбахова сплетения с мозгом (с ЦНС) [9, 11, 14, 15]. Во-первых, это касается особенностей нейропиля, в котором наблюдается тесная связь отростков нервных и глиальных клеток. Во-вторых, в нейропиле отсутствуют кровеносные сосуды и соединительно-тканые элементы. В-третьих (что важно для настоящего исследования) по всему периметру ганглиозное сплетение окружено непрерывным слоем БМ.

Следует отметить, что Мейсснерово (подслизистое) сплетение, в отличие от Ауэрбахова, построено по типу интрамуральных ганглиев АНС [17–21]. Предполагается, что его афферентные нейроны участвуют в иннервации сосудов подслизистой и слизистой оболочек и железистого компонента крипт, а также в регуляции иммуновоспалительных реакций в собственной пластинке слизистой оболочки. Глиocyты Мейсснерова сплетения сходны с глией АНС [21].

Учитывая, что в ЭНС имеется представительство структур, сходных как с ЦНС, так и с АНС, в настоящем исследовании было важно проследить участки перехода их БМ. Выяснилось, что вокруг миентерального ганглия хорошо определяется окрашенная в тёмно-коричневый цвет коллаген IV-иммунопозитивная БЛ, которая, по нашему мнению, является производной астроцитоподобных клеток и по строению сходна с *glia limitans* ЦНС. С поверхности ганглия БЛ переходит на межганглионарный ствол через пограничную область двух тканей. Нами показан переход БМ из нейропиля ганглия в периферический нервный ствол, состоящий из ремаковских волокон и нейролеммоцитов. Нейролеммоциты (или шванновские клетки безмиелиновых волокон), по данным электронно-микроскопических исследований [9, 11, 13, 21], обнаружены не только в ганглиях Ауэрбахова сплетения, но и в нейроглиальных ремаковских тяжах, состоящих из пакетов многочисленных (от 10 до 100) тончайших варикозных аксонов терминальных нейромышечных синаптических сетей. Их нейролеммоциты окружены собственной БМ. Основное терминальное

нейромышечное сплетение, как известно, принимает участие в иннервации ГМ всех трёх оболочек стенки кишки, сосудов, желёз и крипт. К сожалению, тонкие взаимоотношения БМ нейролеммоцитов с БМ эндотелия капилляров и ГМ в интерстиции продольного и кругового слоёв мышц на светооптическом уровне проследить оказалось затруднительно (см. рис. 3).

При исследованной патологии кишки (ХМТЗ) нами отмечено, что БМ претерпевают изменения. Ранее было показано, что при патологии кишки, в частности при болезни Гиршпрунга, БМ могут подвергаться значительным изменениям: в них наблюдаются многослойность, нерегулярные утолщения, складчатость, извилистость, редупликация [21, 22]. Имеются единичные работы, представляющие собой модельные эксперименты, в которых отмечено разрушение БМ при ХМТЗ [23].

В настоящей работе при исследовании кишки больных ХМТЗ мы не наблюдали столь выраженных аномальных нарушений БМ ЭНС, как описано при болезни Гиршпрунга [12]. Выявленные нами изменения БМ вокруг ганглиозных сплетений ЭНС ограничивались её истончением, ослаблением иммунореактивности, нарушением равномерности и плотности белок-связанных ИГХ-преципитатов, связанных с плазмолеммой глиальных клеток. Перечисленные нарушения, по нашему мнению, следует отнести к дистрофическим.

Более тяжёлые патологические изменения отмечены нами со стороны БМ мышечных клеток продольного и кругового слоёв мышечной оболочки кишки. У большинства таких клеток БМ не выявлялись. Установлено, что чаще очаговые скопления патологически изменённых ГМ встречаются в круговом слое мышечной оболочки. Полное отсутствие БМ вокруг ГМ свидетельствует о дегенерации гладких миоцитов. Однако этот вопрос требует специального изучения. Причины изменений БМ могут быть связаны с отёком тканей, воспалительными процессами, нейродегенерацией и массовой гибелью нейронов и глии в ганглиях и межганглионарных стволах исследованных сегментов кишки. Эти патогистологические проявления в стенке кишки больных ХМТЗ более подробно описаны нами в предыдущих работах [24].

В настоящем исследовании выявлены различия в распределении БМ вокруг нервных структур Ауэрбахова и Мейсснерова сплетений. Для первого характерно наличие базальной пластинки, которая окружает снаружи все элементы нейропиля ганглиев и межганглионарных ветвей, подобно *glia limitans* ЦНС, в то время как структурные элементы Мейсснерова сплетения (тела нейронов микроганглиев, межганглионарные пучки, слои периневральных клеток, а также тяжи ремаковских волокон терминальной синаптической сети крипт) полностью или частично окружены собственными БМ глиальных клеток (нейролеммоцитов) АНС [12, 25]. Это подтверждает гипотезу о различной структурной организации, функциях и происхождении разных популяций глиальных клеток ЭНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью иммуногистохимической реакции на коллаген IV установлено, что наибольшая плотность иммунореактивных структур наблюдается в мышечной оболочке, слабая — в сосудистом сплетении подслизистой основы и локально выраженная — в субэпителиальной области слизистой оболочки. Показано, что все структуры Ауэрбахова сплетения (ганглии и межганглионарные стволики) отграничены от окружающих тканей единой, непрерывной БМ, сходной с таковой (*glia limitans*) головного и спинного мозга ЦНС. Источником образования базальной пластинки нейропиля Ауэрбахова сплетения служат цитоплазматические отростки или ножки астроцитоподобных глиоцитов, а структур Мейсснера сплетения (микроганглиев, нервных стволиков и пучков) — нейролеммоциты. Впервые описаны участки перехода базальной пластинки (сходной с *glia limitans* ЦНС) с поверхности ганглиев Ауэрбахова сплетения в базальную мембрану нейролеммоцитов ремиковских волокон. Установлены морфологические признаки нарушений структуры базальной мембраны. Результаты сравнительного анализа показывают, что указанные изменения базальной мембраны коррелируют с тканевыми патологическими изменениями: отёком тканей, очагами агангиоза и глиоза, дегенерацией тканей, дегенерацией гладких миоцитов мышечной оболочки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Института экспериментальной медицины.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы

внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.И. Чумасов — концепция и дизайн исследования, анализ материала, анализ литературных источников, написание и редактирование статьи; Н.А. Майстренко — написание текста, редактирование статьи; П.Н. Ромашенко — хирургическое лечение пациента, написание статьи; В.Б. Самедов — хирургическое лечение пациентов, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи, обзор литературы; Е.С. Петрова — гистологическая обработка материала, постановка иммуногистохимических реакций; подготовка и написание текста статьи; Д.Э. Коржевский — написание текста статьи, редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was state budget funded and implemented within the governmental assignment to the Institute of Experimental Medicine.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.I. Chumasov — concept and design of the study, writing the text and editing the article, analysis, analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; N.A. Maistrenko — writing the text, editing the article; P.N. Romashchenko — surgical treatment of the patient, writing the article; V.B. Samedov — surgical treatment of the patient, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article, literature review; E.S. Petrova — histological processing of the material, the implementation of immunohistochemical reactions; preparing and writing the text of the article; D.E. Korzhevskii — writing the text of the article, editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Töpfer U. Basement membrane dynamics and mechanics in tissue morphogenesis // *Biol Open*. 2023. Vol. 12, N 8. P. bio059980. doi: 10.1242/bio.059980
2. Nguyen B., Bix G., Yao Y. Basal lamina changes in neurodegenerative disorders // *Mol. Neurodegener*. 2021. Vol. 16, N 1. P. 81. doi: 10.1186/s13024-021-00502-y
3. Patton B.L. Basal lamina and the organization of neuromuscular synapses // *J Neurocytol*. 2003. Vol. 32, N 5-8. P. 883-903. doi: 10.1023/B: NEUR.0000020630.74955.19
4. Ноздрачёв А.Д., Чумасов Е.И. Периферическая нервная система. Санкт-Петербург : Наука, 1999.
5. Bannerman P.G., Mirsky R., Jessen K.R., et al. Light microscopic immunolocalization of laminin, type IV collagen, nidogen, heparan sulphate proteoglycan and fibronectin in the enteric nervous system of rat and guinea pig // *J Neurocytol*. 1986. Vol. 15, N 6. P. 733-743. doi: 10.1007/BF01625191
6. Terminologia histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. В.В. Банина, В.Л. Быкова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Holland A.M., Bon-Frauches A.C., Keszthelyi D., et al. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology // *Cell Mol Life Sci*. 2021. Vol. 78, N 10. P. 4713-4733. doi: 10.1007/s00018-021-03812-y
8. Veríssimo C.P., Carvalho J.D.S., da Silva F.J.M., et al. Laminin and environmental cues act in the inhibition of the neuronal differentiation of enteric glia in vitro // *Front Neurosci*. 2019. Vol. 13. P. 914. doi: 10.3389/fnins.2019.00914
9. Gabella G. Enteric glia: extent, cohesion, axonal contacts, membrane separations and mitochondria in Auerbach's ganglia of guinea pigs // *Cell Tissue Res*. 2022. Vol. 389, N 3. P. 409-426. doi: 10.1007/s00441-022-03656-3
10. Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Current technologies for fixation of biological material for immunohistochemical analysis (review) //

Sovrem Tekhnologii Med. 2018. Vol. 10, N 2. P. 156–165. doi: 10.17691/stm2018.10.2.19

11. Gabella G. Ultrastructure of the nerve plexuses of the mammalian intestine: the enteric glial cells // *Neuroscience*. 1981. Vol. 6, N 3. P. 425–436. doi: 10.1016/0306-4522(81)90135-4

12. Wedel T., Holschneider A.M., Krammer H.J. Ultrastructural features of nerve fascicles and basal lamina abnormalities in hirschsprung's disease // *Eur J Pediatr Surg*. 1999. Vol. 139, N 2. P. 75–82. doi: 10.1055/s-2008-1072217

13. Hanani M., Ledder O., Yutkin V., et al. Regeneration of myenteric plexus in the mouse colon after experimental denervation with benzalkonium chloride // *J Comp Neurol*. 2003. Vol. 462, N 3. P. 315–327. doi: 10.1002/cne.10721

14. Gershon M.D. Developmental determinants of the independence and complexity of the enteric nervous system // *Trends Neurosci*. 2010. Vol. 33, N 10. P. 446–456. doi: 10.1016/j.tins.2010.06.002

15. Furness J., Stebbig M. The first brain: species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems // *Neurogastroenterol Motil*. 2018. Vol. 30, N 2. doi: 10.1111/nmo.13234

16. Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain // *Hosp Pract (1995)*. 1999. Vol. 34, N 7. P. 31–42. doi: 10.3810/hp.1999.07.153

17. Verkhatsky A., Ho M.S., Parpura V. Evolution of neuroglia. // *Adv Exp Med Biol*. 2019. Vol. 1175. P. 15–44. doi: 10.1007/978-981-13-9913-8_2

18. Boesmans W., Lasrado R., Vanden Berghe P., Pachnis V. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system // *Glia*. 2015. Vol. 63, N 2. P. 229–241. doi: 10.1002/glia.22746

19. Grundmann D., Loris E., Maas-Omlor S., et al. Enteric glia: S100, GFAP, and beyond // *Anat Rec (Hoboken)*. 2019. Vol. 302, N 8. P. 1333–1344. doi: 10.1002/ar.24128

20. Rosenberg H.J., Rao M. Enteric glia in homeostasis and disease: from fundamental biology to human pathology // *iScience*. 2021. Vol. 24, N 8. P. 102863. doi: 10.1016/j.isci.2021.102863

21. Wedel T., Roblick U., Gleiss J., et al. Organization of the enteric nervous system in the human colon demonstrated by wholemount immunohistochemistry with special reference to the submucous plexus // *Ann Anat*. 1999. Vol. 181, N 4. P. 327–337. doi: 10.1016/S0940-9602(99)80122-8

22. Tennyson V.M., Gershon M.D., Sherman D.L., et al. Structural abnormalities associated with congenital megacolon in transgenic mice that overexpress the Hoxa-4 gene // *Dev Dyn*. 1993. Vol. 198, N 1. P. 28–53. doi: 10.1002/aja.1001980105

23. Wang Y.B., Ling J., Zhang W.Z., et al. Effect of bisacodyl on rats with slow transit constipation // *Braz J Med Biol Res*. 2018. Vol. 51, N 7. P. e7372. doi: 10.1590/1414-431x20187372

24. Чумасов Е.И., Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., и др. Иммуногистохимическое исследование симпатической иннервации толстой кишки при хроническом медленно-транзитном запоре // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022. Т. 207, № 11. С. 191–197. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-191-197

25. Souza N.B., Liberti E.A., De-Souza R.R. Studies on the intrinsic nervous system of the wild rodent *Calomys callosus* digestive tract. II. The submucous plexus // *Braz J Med Biol Res*. 1998. Vol. 31, N 5. P. 647–654. doi: 10.1590/s0100-879x1998000500007

REFERENCES

1. Töpfer U. Basement membrane dynamics and mechanics in tissue morphogenesis. *Biol Open*. 2023;12(8): bio059980. doi: 10.1242/bio.059980

2. Nguyen B, Bix G, Yao Y. Basal lamina changes in neurodegenerative disorders. *Mol Neurodegener*. 2021;16(1):81. doi: 10.1186/s13024-021-00502-y

3. Patton BL. Basal lamina and the organization of neuromuscular synapses. *J Neurocytol*. 2003;32(5-8):883–903. doi: 10.1023/B: NEUR.0000020630.74955.19

4. Nozdrachev AD, Chumasov EI. *Perifericheskaya nervnaya sistema*. Saint Petersburg: Nauka; 1999. (In Russ).

5. Bannerman PG, Mirsky R, Jessen KR, et al. Light microscopic immunolocalization of laminin, type IV collagen, nidogen, heparan sulphate proteoglycan and fibronectin in the enteric nervous system of rat and guinea pig. *J Neurocytol*. 1986;15(6):733–743. doi: 10.1007/BF01625191

6. Banin V.V., Bykov V.L., editors. *Terminologia histologica. Mezhdunarodnyye terminy po citologii i gistologii cheloveka s oficial'nyim spisikom russkikh jekvivalentov*. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ).

7. Holland AM, Bon-Frauches AC, Keszthelyi D, et al. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(10):4713–4733. doi: 10.1007/s00018-021-03812-y

8. Veríssimo CP, Carvalho JDS, da Silva FJM, et al. Laminin and environmental cues act in the inhibition of the neuronal differentiation of enteric glia in vitro. *Front Neurosci*. 2019;13:914. doi: 10.3389/fnins.2019.00914

9. Gabella G. Enteric glia: extent, cohesion, axonal contacts, membrane separations and mitochondria in Auerbach's gan-

glia of guinea pigs. *Cell Tissue Res*. 2022;389(3):409–426. doi: 10.1007/s00441-022-03656-3

10. Grigorev IP, Korzhhevskii DE. Current technologies for fixation of biological material for immunohistochemical analysis (review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2018;10(2):156–165. doi: 10.17691/stm2018.10.2.19

11. Gabella G. Ultrastructure of the nerve plexuses of the mammalian intestine: the enteric glial cells. *Neuroscience*. 1981;6(3):425–436. doi: 10.1016/0306-4522(81)90135-4

12. Wedel T, Holschneider AM, Krammer HJ. Ultrastructural features of nerve fascicles and basal lamina abnormalities in hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg*. 1999;139(2):75–82. doi: 10.1055/s-2008-1072217

13. Hanani M, Ledder O, Yutkin V, et al. Regeneration of myenteric plexus in the mouse colon after experimental denervation with benzalkonium chloride. *J Comp Neurol*. 2003;462(3):315–327. doi: 10.1002/cne.10721

14. Gershon MD. Developmental determinants of the independence and complexity of the enteric nervous system. *Trends Neurosci*. 2010;33(10):446–456. doi: 10.1016/j.tins.2010.06.002

15. Furness J, Stebbig M. The first brain: species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2). doi: 10.1111/nmo.13234

16. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Pract (1995)*. 1999;34(7):31–42. doi: 10.3810/hp.1999.07.153

17. Verkhatsky A, Ho MS, Parpura V. Evolution of neuroglia. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1175:15–44. doi: 10.1007/978-981-13-9913-8_2

18. Boesmans W, Lasrado R, Vanden Berghe P, Pachnis V. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mam-

malian enteric nervous system. *Glia*. 2015;63(2):229–241. doi: 10.1002/glia.22746

19. Grundmann D, Loris E, Maas-Omlor S, et al. Enteric glia: S100, GFAP, and beyond. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019;302(8):1333–1344. doi: 10.1002/ar.24128

20. Rosenberg HJ, Rao M. Enteric glia in homeostasis and disease: from fundamental biology to human pathology. *iScience*. 2021;24(8):102863. doi: 10.1016/j.isci.2021.102863

21. Wedel T, Roblick U, Gleiss J, et al. Organization of the enteric nervous system in the human colon demonstrated by wholemount immunohistochemistry with special reference to the submucous plexus. *Ann Anat*. 1999;181(4):327–337. doi: 10.1016/S0940-9602(99)80122-8

22. Tennyson VM, Gershon MD, Sherman DL, et al. Structural abnormalities associated with congenital megacolon in transgenic mice

that overexpress the Hoxa-4 gene. *Dev Dyn*. 1993;198(1):28–53. doi: 10.1002/aja.1001980105

23. Wang YB, Ling J, Zhang WZ, et al. Effect of bisacodyl on rats with slow transit constipation. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7) e7372. doi: 10.1590/1414-431x20187372

24. Chumasov EI, Majstrenko NA, Romashenko PN, et al. Immunohistochemical study of the sympathetic innervation of the colon in chronic slow-transit constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2022;207(11):191–197. (In Russ). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-191-197

25. Souza NB, Liberti EA, De-Souza RR. Studies on the intrinsic nervous system of the wild rodent *Calomys callosus* digestive tract. II. The submucous plexus. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(5):647–654. doi: 10.1590/s0100-879x1998000500007

ОБ АВТОРАХ

* **Чумасов Евгений Иванович**, д-р биол. наук, профессор; адрес: Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0003-4859-6766; eLibrary SPIN: 2569-9148; e-mail: ua1ct@mail.ru

Майстренко Николай Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН; ORCID: 0000-0002-1405-7660; eLibrary SPIN: 2571-9603; e-mail: nik.m.47@mail.ru

Ромашенко Павел Николаевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН; ORCID: 0000-0001-8918-1730; eLibrary SPIN: 3850-1792; e-mail: romashchenko@rambler.ru

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

Петрова Елена Сергеевна, к.б.н.; ORCID: 0000-0003-0972-8658; eLibrary SPIN: 3973-1421; e-mail: iemmorphol@yandex.ru

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д-р мед. наук, профессор РАН; ORCID: 0000-0002-2456-8165; eLibrary SPIN: 3252-3029; e-mail: iemmorphol@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Evgenii I. Chumasov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor; address: 12 Akademika Pavlova street, 197022 Saint Petersburg, Russian Federation; ORCID: 0000-0003-4859-6766; eLibrary SPIN: 2569-9148; e-mail: ua1ct@mail.ru

Nicolay A. Maistrenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-1405-7660; eLibrary SPIN: 2571-9603; e-mail: nik.m.47@mail.ru

Pavel N. Romashchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Member of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-8918-1730; eLibrary SPIN: 3850-1792; e-mail: romashchenko@rambler.ru

Vadim B. Samedov, MD; ORCID: 0000-0002-4002-6913; eLibrary SPIN: 1969-3264; e-mail: samedov07@rambler.ru

Elena S. Petrova, Cand. Sci. (Biol.); ORCID: 0000-0003-0972-8658; eLibrary SPIN: 3973-1421; e-mail: iemmorphol@yandex.ru

Dmitry E. Korzhevskii, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-2456-8165; eLibrary SPIN: 3252-3029; e-mail: iemmorphol@yandex.ru

* Corresponding author