

## Морфологическая оценка слизистой оболочки толстой кишки при хроническом медленно-транзитном запоре по данным иммуногистохимического исследования

Е.И. Чумасов<sup>1,2</sup>, В.Б. Самедов<sup>3</sup>, Е.С. Петрова<sup>1</sup>, Е.А. Колос<sup>1</sup>, Д.Э. Коржевский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

Появление основных патологических процессов, прежде всего воспалительных, связано с нарушением барьерной функции слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта. Недостаточно изученными остаются структуры нервной системы, взаимодействующие с клетками врождённого и адаптивного иммунитета, а также модулирующие функции кишечника.

Цель настоящей работы — на примере пяти клинических наблюдений изучить слизистую оболочку ободочной кишки человека при хроническом медленно-транзитном запоре, а также охарактеризовать особенности взаимоотношений слизистой оболочки с нервными и глиальными структурами.

Проведено иммуногистохимическое исследование фрагментов слизистой оболочки нисходящей ободочной кишки, полученных в результате хирургического лечения пациентов с тяжёлой формой хронического медленно-транзитного запора (ХМТЗ). Для идентификации воспалительных и иммунных клеток использовали гистохимическое окрашивание толуидиновым синим, а также антитела: к CD68 и белку Iba-1 (Ionized calcium-binding adaptor molecule 1) — маркеры макрофагов; к триптазе — маркер тучных клеток; к белку PGP 9.5 (Protein Gene Product 9.5), синаптофизину и тирозингидроксилазе — для выявления нервных структур; к белку S100β — иммуногистохимический маркер глии; к серотонину и хромогранину А — маркеры энтерохромаффинных клеток.

Во всех рассмотренных случаях в слизистой оболочке толстой кишки при ХМТЗ обнаружены гипертрофия собственной пластинки и лейкоцитарные инфильтраты, состоящие преимущественно из бластных форм лимфоцитарного и моноцитарно-макрофагального рядов (Iba-1+ и CD68+ клетки), а также из тучных клеток. Установлено, что в иннервации тканей слизистой оболочки участвуют постганглионарные холинергические волокна нейронов микроганглиев подслизистого сплетения. Они формируют терминальные синаптические сети (*en passant*), состоящие из тяжёлых варикозных аксонов и сопровождающих их нейролеммоцитов. Выявлены тесные межклеточные взаимодействия между парасимпатическими нервными окончаниями и глиальными элементами, с одной стороны, и иммунно-воспалительными клетками — с другой. Выяснено, что симпатическая иннервация тканей слизистой оболочки отсутствует.

Наличие у пациентов с ХМТЗ лейкоцитарных инфильтратов в слизистой оболочке ободочной кишки, её интенсивная иннервация, а также скопление энтерохромаффинных клеток в эпителии свидетельствуют о развитии нейрогенного воспаления. Воспалительный процесс влияет на проницаемость энтерального эпителия, а также модулирует иммунные реакции, направленные на поддержание тканевого гомеостаза и восстановление барьерных функций слизистой оболочки стенки кишки при ХМТЗ.

**Ключевые слова:** толстая кишка человека; слизистая оболочка; хронический медленно-транзитный запор; иммуногистохимия; тирозингидроксилаза; белок PGP 9.5; триптаза тучных клеток; белок Iba-1; серотонин; хромогранин А; CD68.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Чумасов Е.И., Самедов В.Б., Петрова Е.С., Колос Е.А., Коржевский Д.Э. Морфологическая оценка слизистой оболочки толстой кишки при хроническом медленно-транзитном запоре по данным иммуногистохимического исследования // Морфология. 2026. Т. 164, № 1. С. XX–XX  
DOI: 10.17816/morph.678813 EDN: DJSPXC

© Эко-Вектор, 2026

**Морфология / Morphology**  
Клинический случай / Case Report  
DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.678813>

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Рукопись получена: 22.04.2025

Рукопись одобрена: 11.06.2025

Опубликована online: 12.10.2025

## Morphological assessment of the mucosa of the colon in chronic slow-transit constipation based on immunohistochemical study data

Evgenii I. Chumasov<sup>1,2</sup>, Vadim B. Samedov<sup>3</sup>, Elena S. Petrova<sup>1</sup>, Elena A. Kolos<sup>1</sup>, Dmitry E. Korzhevskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

The relevance of the study of the barrier function of the gastrointestinal tract is due to the high prevalence of its pathologies and the lack of knowledge about the pathogenesis of a number of diseases. The issues of molecular-cellular interactions in the area of the gut-brain axis, as well as various structures of the nervous system interacting with cells of the innate and adaptive immune response, modulating intestinal functions, remain insufficiently studied.

The aim of this work was to study the cellular organization of the intestinal mucosa in humans with chronic slow-transit constipation, as well as the relationship of mucosal cells with neural and glial structures using the example of 5 clinical observations.

to study the cellular organization of the intestinal mucosa in humans with chronic slow-transit constipation, as well as the relationship of mucosal cells with neural and glial structures using the example of 5 clinical observations.

An immunohistochemical study of fragments of the colon mucosa obtained as a result of surgical treatment of patients with chronic slow-transit constipation was carried out. To identify immune-inflammatory cells, antibodies to CD68, to the Iba-1 protein for macrophages, tryptase for mast cells, and histochemical staining with toluidine blue were used. To identify nerve structures, antibodies to the PGP 9.5 protein and tyrosine hydroxylase were used. S100 $\beta$  protein served as an immunohistochemical marker for glia, and serotonin and chromogranin A for enterochromaffin cells.

In all cases, pathological changes of lymphoid tissue, hypertrophy of the connective tissue plate of the crypts and the formation of leukocyte infiltrates were detected in the colon mucosa. The cellular elements of infiltrates are lymphocytes, monocyte-macrophage elements (Iba-1+, CD68+), mast cells are less represented. A concentration of enterochromaffin cells was detected in the epithelium of the mucous membrane. It has been established that postganglionic cholinergic fibers of microganglion neurons of the submucosal plexus participate in the innervation of mucosal tissues. They form terminal synaptic networks (en passant). Nerve structures are found among leukocyte infiltrates. Intercellular relationships have been established between parasympathetic nerve endings and their glial elements on the one hand and immune-inflammatory cells on the other. It was found that there is no sympathetic innervation of the mucosal tissues.

Intense innervation and leukocyte infiltrates in the colon mucosa during chronic slow-transit constipation indicate the development of neurogenic inflammation, which, according to the authors, plays a decisive role in changing the permeability of the enteral epithelium, the development of immune reactions aimed at maintaining tissue homeostasis and restoring barrier functions colon mucosal.

**Keywords:** human colon; mucosa; chronic slow-transit constipation; tyrosine hydroxylase; PGP 9.5 protein; mast cell tryptase; Iba-1 protein; CD68; serotonin; chromogranin A; immunohistochemistry.

### TO CITE THIS ARTICLE:

Chumasov EI, Samedov VB, Petrova ES, Kolos EA, Korzhevskii DE. Morphological assessment of the mucosa of the colon in chronic slow-transit constipation based on immunohistochemical study data. *Morphology*. 2026;164(1):XX-XX. DOI: 10.17816/morph.678813 EDN: DJSPXC

© Eco-Vector, 2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

Received: 22.04.2025

Accepted: 11.06.2025

Published online: 12.10.2025

## ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность исследования барьерной функции желудочно-кишечного тракта связана с большой распространённостью патологических изменений его органов и недостатком знаний о патогенезе ряда заболеваний [1–3]. Кишечный барьер представляет собой функциональный компонент, отделяющий просвет кишечника от внутренней среды организма и сформированный структурами кишечной стенки [4]. Барьерная функция кишечника определяется наличием слоя муцинов на поверхности эпителия, десмосом, а также плотных и адгезионных контактов между энтероцитами, а также присутствием лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, существенную роль играют сосуды собственной пластинки слизистой оболочки, обеспечивающие иммунный ответ и трофику [5]. Кишечный барьер контролирует всасывание питательных веществ и ограничивает поступление пищевых антигенов и патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма. Выполнение этой задачи достигается путём взаимодействия структурных компонентов стенки кишечника и молекулярных механизмов, регулирующих транспорт молекул в слизистой оболочке [4].

Основу кишечного барьера составляет слой эпителиальных клеток слизистой оболочки. Однослойный цилиндрический каёмчатый эпителий, выстилающий просвет кишечника, служит первым тканевым барьером на пути чужеродных белков, токсических веществ и микроорганизмов. Его клеточный состав отличается мультифункциональностью и представлен всасывающими, бокаловидными, эндокринными и недифференцированными (стволовыми) клетками [6, 7]. В мембранах энтероцитов экспрессируется множество рецепторов распознавания антигенных структур, которые, с одной стороны, контролируют изменяющуюся микробную среду, а с другой — влияют на кишечно-ассоциированную лимфоидную ткань слизистой оболочки, вызывая воспалительные и иммунные реакции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [6–11]. Важную роль в восстановлении барьера слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника играют нервные регуляторы и иммунные реакции [12]. В наших предыдущих исследованиях показаны существенные нарушения иннервации стенки кишечника у пациентов с хроническим медленно-транзитным запором (ХМТЗ), а также обнаружены морфологические признаки реактивных, дистрофических и тяжёлых дегенеративных изменений в нервных клетках и синаптических контактах интрамуральных сплетений энтеральной нервной системы [13–15].

Запор (в том числе ХМТЗ) — заболевание, представляющее собой важную медико-социальную проблему. Нет полного понимания этиопатогенеза ХМТЗ, а также отсутствует определение полноценного объёма лечения, необходимого для восстановления моторно-эвакуаторной функции толстой кишки [1–3]. Известно, что воспалительный процесс является важным патогенетическим фактором таких заболеваний кишечника, как болезнь Крона, синдром раздражённого кишечника, язвенный колит, хронический медленно-транзитный запор и других [2, 8, 16, 17]. Особенности патологических изменений, состояний и взаимодействий иммунных и воспалительных клеток с нервными структурами слизистой оболочки кишечной стенки при этих заболеваниях недостаточно изучены. Открытыми остаются также вопросы о молекулярно-клеточных взаимодействиях различных структур нервной системы с клетками врождённого и адаптивного иммунитета, модулирующими функции кишечника. Кроме того, практически отсутствуют данные о состоянии энтерохромаффинных клеток при ХМТЗ.

Цель настоящей работы — на примере пяти клинических наблюдений изучить слизистую оболочку стенки ободочной кишки человека при хроническом медленно-транзитном запоре, а также охарактеризовать особенности взаимоотношений слизистой оболочки с нервными и глиальными структурами.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

### О ПАЦИЕНТАХ

Объектом исследования служили фрагменты ободочной кишки, полученные в рамках ранее выполненного исследования совместно с кафедрой факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (руководитель — чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. П.Н. Ромашенко) [13–15]. Материал получен в результате оперативного вмешательства по поводу хронического медленно-транзитного запора — пять случаев, женщины в возрасте 37–40 лет.

Основу первичного обследования пациентов составляли: выяснение жалоб, сбор анамнестических сведений, проведение объективного обследования, лабораторных анализов крови и кала,

инструментальные исследования толстой кишки, направленные на оценку её эвакуаторной функции. После постановки диагноза «хронический медленно-транзитный запор» всем пациентам назначали комплексную схему консервативного лечения в соответствии с действующими на момент обследования клиническими рекомендациями. Лечение было направлено на нормализацию частоты дефекации и регресс явлений толстокишечной дискинезии [1]. В связи с рефрактерностью заболевания ко всем линиям фармакологической коррекции формулировали показания к хирургическому лечению. Объём резекции ободочной кишки определяли на основе данных хронометрии рентгенконтрастных маркеров [3]. При сегментарном типе тяжёлой формы ХМТЗ выполняли левостороннюю гемиколэктомию, при распространённом типе — субтотальную резекцию ободочной кишки с формированием асцендо-ректоанастомоза [3].

Резекционный материал фиксировали в смеси цинк-этанол-формальдегида, часть материала - а затем в 10% растворе формалина. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации и ксилоле материал заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином, а также толуидиновым синим.

На остальных парафиновых срезах проводили иммуногистохимические (ИГХ) реакции. Характеристика нейрональных маркеров и антител к ним приведена в нашей предыдущей работе [13]. Дополнительно использовали следующие антитела: для исследования тучных клеток — мышинные моноклональные антитела к триптазе (клон AA1; IR640, Abcam, Великобритания); для изучения макрофагов — поликлональные козы антитела к белку Iba-1 (Ionized calcium-binding adaptor molecule 1; ab5076, Abcam, Великобритания) и моноклональные мышинные антитела к CD68 (клон KP1; MO87601-2, Agilent, США ~~Dako, Дания~~); для исследования нервных структур — поликлональные кроличьи антитела к белку PGP 9.5 (Protein Gene Product 9.5; ab72910, , синаптофизину (MON-RTU1195, Monosan, Нидерланды) и тирозингидроксилазе (ab 112, AbCam, Великобритания); для выявления серотонина — кроличьи антитела к 5-гидрокситриптамину (5-HT; NCL-SEROT-p31525, Leica-Novocastra, Великобритания); для выявления хромогранина А — кроличьи антитела (, ab16693 Abcam, Великобритания); для выявления клеток глии — кроличьи антитела к белку S100 $\beta$  ( ) IR50461-2, Agilent, США) [14]. В качестве вторичных реагентов использовали набор Reveal Polyvalent HRP DAB Detection System (Spring Bioscience, США). Часть препаратов докрашивали толуидиновым синим и астровым синим.

В качестве негативного контроля для ИГХ-реакций на часть срезов вместо первичных антител наносили разбавитель Antybody Diluent (Dako, Agilent Technologies, США). Анализ гистологических препаратов осуществляли при помощи микроскопа Leica DM 750 (Leica, Германия), оснащённого цифровой камерой Leica ICC 50 (Leica, Германия).

## **Основной исход исследования**

Во всех случаях в слизистой оболочке толстой кишки при ХМТЗ обнаружена гипертрофия собственной пластинки, связанная с появлением лейкоцитарных инфильтратов, состоящих преимущественно из бластных форм лимфоцитарного ряда (о чём судили по гистохимической окраске толуидиновым синим и фигурам митозов) и моноцитарно-макрофагального ряда (Iba-1+ и CD68+ клетки), а также из тучных клеток. Установлено, что в иннервации тканей слизистой оболочки участвуют постганглионарные холинергические волокна нейронов микроганглиев подслизистого сплетения. Волокна формируют обширные терминальные синаптические сети (*en passant*), состоящие из тяжёлых варикозных аксонов и сопровождающих их нейролеммоцитов. Выявлены тесные межклеточные взаимодействия между парасимпатическими нервными окончаниями и глиальными элементами, с одной стороны, и иммунно-воспалительными клетками — с другой. Выяснено, что симпатическая иннервация тканей слизистой оболочки отсутствует.

Кроме того, обнаруженная при ХМТЗ интенсивная иннервация инфильтратов в слизистой оболочке толстой кишки свидетельствует о нейрогенной природе развивающегося воспаления. По нашему мнению, такое воспаление может играть решающую роль как в изменении проницаемости энтерального эпителия, так и в развитии иммунных реакций, направленных на поддержание тканевого гомеостаза и восстановление барьерных функций слизистой оболочки стенки кишечника.

## **Результаты обследования**

При анализе гистологических препаратов обращали внимание на структуры, формирующие защитный кишечный барьер: эпителий слизистой оболочки, лимфатические узелки и брыжеечные лимфатические узлы. Оказалось, что при ХМТЗ в слизистой оболочке происходят патологические

изменения кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани (рис. 1), включая лимфатические узелки. У пациентов с ХМТЗ отмечено выраженное увеличение толщины слизистой оболочки, главным образом, за счёт заселения её соединительнотканной основы иммунно-воспалительными клетками. Наблюдали также увеличение просветов венозных собирательных сосудов в подслизистой основе (см. рис. 1). Помимо лимфатических узелков с просветлёнными (запустевшими) герминативными центрами встречаются узелки с гипертрофированными центрами. В некоторых случаях наблюдали опустошение лимфатических узелков и массивную гибель лимфоцитов путём апоптоза, о чём свидетельствует появление апоптозных телец (рис. 1, *d*). Источниками образования лимфоидных инфильтратов в слизистой оболочке могут служить собственные лимфатические узелки, в которых наряду с апоптозом прослеживается интенсивная митотическая активность (см. рис. 1, *d*). Патологические изменения лимфатических узелков, проявляющиеся лимфоцитарным истощением, указывают на дефицит клеточного и гуморального иммунитета при ХМТЗ.

Анализ CD68+ макрофагов в стенке ободочной кишки при ХМТЗ показал особенность их очагового расположения — клетки локализуются неравномерно в различных участках собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 2, *a*). При этом CD68+ макрофаги имеют различную (округлую или неправильную) форму, их размеры колеблются в пределах от 15–25 до 45–50 мкм, цитоплазма заполнена светлыми сферическими вакуолями (как у «пенистых макрофагов»), окрашенное толуидиновым синим ядро расположено эксцентрично или центрально. У некоторых клеток обнаруживаются короткие отростки. Наибольшее количество CD68+ клеток локализовано в собственной пластинке (см. рис. 2, *a*), меньшее — в подслизистой основе.

Группы CD68+ макрофагов, состоящие из 2–4 клеток, встречаются также по периметру интрамуральных ганглиев и в очагах нейродегенерации в энтеральной нервной системе. В интерстиции мышечной оболочки, между пучками гладкомышечных клеток, нередко встречаются мелкие CD68+ клетки округлой формы. Важно отметить, что, подобного типа клетки встречаются также в просветах кровеносных сосудов подслизистой оболочки.

Другой тип макрофагов, содержащих кальций-связывающий белок Iba-1, локализуется в тех же участках стенки кишки, что и CD68+ клетки, но в отличие от них Iba-1+ макрофаги располагаются разреженно и, как правило, имеют неправильную, реже округлую форму (рис. 2, *b*). Макрофаги этого типа чаще всего встречаются в мышечной оболочке, где располагаются поодиночке или в виде цепочек, вдоль капилляров и среди распадающихся пучков нервных волокон. Внутри сосудов такие макрофаги не обнаружены. Следует отметить, что кальций-связывающий белок Iba-1 экспрессируется как в макрофагах вегетативной нервной системы, так и в микроглиоцитах центральной нервной системы. В настоящем исследовании показано, что в составе иммунно-воспалительных инфильтратов слизистой оболочки содержатся CD68+ и Iba-1+ макрофаги, отличающиеся по морфологии и локализации в стенке кишки. Можно предположить, что макрофаги, экспрессирующие разные маркеры, различаются также по происхождению и выполняемым функциям: одни из них являются трансформированными антигенпрезентирующими дендритными клетками, а другие — резидентными факультативными макрофагами, свойственными рыхлой соединительной ткани.

В лимфоидных инфильтратах слизистой оболочки нередко выявляются тучные клетки. С помощью ИГХ-реакции на специфический фермент тучных клеток — триптазу, мы легко идентифицировали этот тип клеток, располагающихся в основном в области крипт ободочной кишки. В меньшем количестве тучные клетки присутствуют в сосудистом слое подслизистой основы и ещё реже — в нервных сплетениях и мышцах (рис. 3). Триптаза-содержащие тучные клетки отличаются небольшими размерами: в слизистой оболочке 9–15 мкм; в подслизистой основе 7–9 мкм. Они имеют округлую форму и очень мелкую цитоплазматическую зернистость, поэтому картину дегрануляции тучных клеток, то есть выброса секреторных гранул из цитоплазмы, мы не наблюдали. Как видно на рис. 3, наибольшее количество тучных клеток концентрируется в лейкоцитарных инфильтратах слизистой оболочки, значительно меньше — в тканях подслизистой основы и мышцах.

Для оценки состояния эндокринных клеток в эпителии слизистой оболочки при ХМТЗ использовали ИГХ-реакции на 5-НТ (рис. 4) и хромогранин А (рис. 5). В стенке исследованных отделов кишки обнаружены две разновидности иммуноположительных к серотонину клеточных элементов, так называемых энтерохромаффинных клеток. Это клетки размером 25–35 мкм, имеющие короткие отростки и различную форму: треугольную, округлую или веретеновидную. Большинство 5-НТ+ энтерохромаффинных клеток локализуется в эпителии крипт слизистой оболочки (см. рис. 5). Их цитоплазма тесно связана с соседними эпителиоцитами и с базальной

мембраной, а наличие многочисленных 5-НТ+ гранул свидетельствует об активной секреторной функции этих клеток.

В слизистой оболочке ободочной кишки пациентов с ХМТЗ среди популяции энтерохромаффинных клеток обнаружена также особая разновидность клеток, выявляющихся селективно с помощью ИГХ-реакции на хромогранин А (см. рис. 5). Эти клетки отличаются по форме, интенсивности ИГХ-реакции и наличием единственного длинного отростка. Они располагаются вплотную к соседним эпителиоцитам, контактируют с ними, а также тесно связаны с базальной мембраной.

Для клеток, содержащих хромогранин А, характерен вид треугольника, они имеют бокаловидную форму тела, а их размеры достигают 40–50 мкм. Широкой стороной тела эти клетки лежат на общей базальной пластинке (см. рис. 5). У них хорошо выражен длинный апикальный отросток, который во многих случаях достигает просвета кишечной трубки; иногда можно видеть его распад на фрагменты или гранулы.

Сравнительное исследование слизистой оболочки на хромогранин А и серотонин показало, что 5-НТ+ клетки практически не встречаются в той части эпителия, которая выстилает полость кишки или контактирует с ней. Основная часть 5-НТ+ клеток располагается в нижней и средней частях крипт (см. рис. 4), а в подслизистой основе они не выявляются. Однако в расширенных кровеносных сосудах среди форменных элементов крови видны серотонин-содержащие клетки. Кроме того, в эпителиальном слое исследованных фрагментов ободочной кишки обнаружены скопления этих клеток. Обращает на себя внимание наличие в стенке кишки многочисленных мелких (9–13 мкм) 5-НТ+ клеточных элементов, которые имеют округлую форму и диффузно располагаются в слизистой оболочке, а также в рыхлой соединительной ткани подслизистой основы.

Исследование особенностей иннервации тканей слизистой оболочки выполняли с помощью нейроиммуногистохимических маркеров — белка PGP 9.5, тирозингидроксилазы, синаптофизина и белка S100β. В иннервации слизистой оболочки принимают участие в основном холинергические нервные структуры — нейроны микроганглиев подслизистого нервного сплетения и их постганглионарные волокна. Иногда можно видеть, как тонкие пучки постганглионарных немиелинизированных волокон, отходящие от микроганглиев подслизистого сплетения, проникают через собственную мышечную пластинку слизистой оболочки. С помощью ИГХ-реакции на белок PGP 9.5 удалось проследить ход таких пучков, начиная от нейронов мейснерова сплетения до слизистой оболочки. Нервные тяжи следуют параллельно вертикальной оси крипт в направлении к их верхушечному отделу. В соединительнотканной пластинке они образуют различной плотности терминальную синаптическую сеть, состоящую из варикозных аксонов и погружённую в лейкоцитарные инфильтраты (рис. 6, *b, c*). Нервные сети состоят из тяжёлых варикозных аксонов ремаковского типа (см. рис. 6, *b, c*), а их синаптические терминалы контактируют непосредственно с клетками инфильтратов (рис. 6). ИГХ-реакция на белок S100β позволила выявить нейролеммоциты, локализующиеся вблизи нервных волокон, а также тесные межклеточные взаимодействия между нервными окончаниями и глиальными элементами, с одной стороны, и иммунно-воспалительными клетками — с другой.

Обращает на себя внимание наличие повсеместных тесных связей варикозных аксонов с клетками соединительной ткани, гладкомышечными клетками, эндотелием обменных и синусоидных капилляров, эндотелием лимфатических сосудов, а также с базальной мембраной эпителия. Благодаря ИГХ-реакциям на нейральные и глиальные маркеры, в сочетании с подкраской материала толуидиновым синим, обнаружены многочисленные тесные связи и контакты варикозных аксонов с воспалительными и иммунными клетками: лимфоцитами, плазмобластами, плазмочитами, моноцитами/макрофагами, тучными клетками (рис. 7). Плотная лимфоцитарная инфильтрация в собственной пластинке, выраженная гипертрофия слизистой оболочки, а также обнаруженная в ней густая сеть PGP 9.5+ варикозных аксонов, контактирующих с воспалительными и иммунными клетками, служат характерными признаками нейрогенного воспаления при ХМТЗ. Нейрогенное воспаление мы рассматриваем как воспаление, возникающее в результате локального высвобождения афферентными нейронами провоспалительных медиаторов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящей работы подтверждают, что при ХМТЗ в толстом кишечнике происходят патологические изменения кишечечно-ассоциированной лимфоидной ткани слизистой оболочки и развиваются выраженные иммунно-воспалительные процессы [2, 11, 17]. У пациентов с ХМТЗ

проведено специальное исследование слизистой оболочки кишки, позволившее охарактеризовать распределение в ней тучных клеток, а также популяции клеток, относящихся к моноцитарно-макрофагальной линии. Для выявления макрофагов использованы два маркера — CD68 и белок Iba-1 [16, 18–21]. Белок CD68 относится к интегральным трансмембранным гликопротеинам LAMP (Lysosome-associated membrane proteins) и локализуется преимущественно в лизосомах и эндосомах. CD68 широко используется исследователями для идентификации макрофагов. По поводу тучных клеток известно, что их можно легко обнаружить в тканях и органах благодаря ИГХ-реакциям на специфические ферменты — химазу и триптазу [22]. Показано наличие видовых различий при выявлении тучных клеток у млекопитающих и человека: для крыс рекомендовано использование химазы в качестве маркера, для человека — триптазы. В настоящем исследовании мы обнаружили группы триптаза-содержащих тучных клеток в области основания крипт ободочной кишки пациентов с ХМТЗ.

Следует отметить, что по сравнению с тучными клетками других внутренних органов, например сердца и лёгких [23], в кишечнике они отличаются более мелкими размерами и меньшим содержанием специфических гранул. Тучные клетки имеют большое значение, поскольку инициируют воспаление и участвуют в регуляции барьерных функций. Показано, что в рыхлой соединительной ткани слизистой оболочки их число особенно велико по сравнению с подслизистой основой и мышцами. Кроме того, при ХМТЗ наблюдается повышенная концентрация тучных клеток в слизистой оболочке по сравнению с тонким кишечником, исследованным в нашей предыдущей работе [24].

Согласно данным литературы в слизистой оболочке толстой кишки при воспалении заметно увеличивается не только популяция тучных клеток, но и популяция энтерохромаффинных эндокринных клеток [16, 25], которые, как известно, экспрессируют один из моноаминов — серотонин [16, 25].

У млекопитающих существует два типа серотонинергических клеток, различающихся по топографии, функциям, ферментному составу триптофангидроксилазы (ТНН1 и ТНН2) и по происхождению [25, 26]. Различают разные типы серотонин-содержащих клеток: энтерохромаффинные клетки, локализующиеся в эпителии крипт слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и являющиеся энтерохромаффинными эндокринными клетками; серотонинергические нервные клетки головного мозга, имеющие нейрогенное происхождение.

В настоящей работе обнаружена большая популяция энтерохромаффинных клеток в стенке кишечника у пациентов с ХМТЗ. Следует отметить, что функции этой популяции серотонин-содержащих клеток в стенке кишки ещё недостаточно изучены. Предполагается, что 5-НТ, высвобождающийся из энтерохромаффинных клеток, участвует в инициации и/или усилении пропульсивных явлений в тонкой и толстой кишке, в усилении секреции воды и электролитов, обострении воспалительных реакций, регуляции ожирения, контроле секреции панкреатических ферментов, ингибировании костеобразования, модуляции аппетита и других процессах [25, 26]. Высвобождение 5-НТ контролируется люминальными химическими веществами, механической стимуляцией слизистой оболочки, нейротрансмиттерами, другими гормонами кишечника и медиаторами воспаления [25, 26].

Наши результаты согласуются с литературными данными о том, что в толстой кишке следует выделять несколько разновидностей энтероэндокринных клеток. В эпителии слизистой оболочки толстой кишки нами обнаружено два фенотипа энтерохромаффинных клеток: полиморфные и бокаловидные клетки. Важная особенность этих клеток связана с их локализацией в стенке кишки. Ранее нами были описаны энтерохромаффинные клетки в стенке двенадцатиперстной кишки у крыс [24]. У этих животных, как правило, энтерохромаффинные клетки локализованы в соединительнотканной пластинке слизистой оболочки, реже — в эпителии. В материале, исследованном в настоящей работе, повышенное содержание энтерохромаффинных клеток обнаружено исключительно в эпителиальном слое. При этом 5-НТ+ клетки практически отсутствуют в верхушечных отделах эпителия крипт, а основная их часть расположена в нижней и средней частях крипт. В подслизистой основе серотонинергические клетки не выявляются. Кроме того, обращает на себя внимание наличие в стенке ободочной кишки многочисленных мелких (9–13 мкм) 5-НТ+ клеточных элементов, которые имеют округлую форму и диффузно располагаются в слизистой оболочке, а также в рыхлой соединительной ткани подслизистой основы. По нашему предположению, эти клетки могут быть гематогенными базофилами, в цитоплазме которых, как известно, кроме гистамина и гепарина, содержится и серотонин [27].

Функциональные изменения барьера слизистой оболочки кишечника часто связывают с нарушением нейроиммунных взаимоотношений, что вызывает всё больший интерес у

исследователей [28–30]. Для выяснения взаимодействий между воспалительными клетками и нервными структурами нами проведено исследование нервных аппаратов слизистой оболочки, которые идентифицировали с помощью нейроиммуногистохимических маркеров: белка PGP 9.5, тирозингидроксилазы и белка S100β. С помощью ИГХ-реакции на белок PGP 9.5 удалось проследить ход постганглионарных немиелинизированных волокон от нейронов мейснерова сплетения до слизистой оболочки. Нервные тяжи следуют параллельно вертикальной оси крипт в направлении к их верхушечному отделу. Применение антител к синаптофизину позволило установить, что в соединительнотканной пластинке эти тяжи образуют терминальную синаптическую сеть различной плотности, состоящую из варикозных аксонов ремаковского типа, а их синаптические терминалы непосредственно контактируют с клетками лейкоцитарных инфильтратов.

В настоящее время важное значение отводится изучению нейроглии как в норме, так и при патологии энтеральной нервной системы [31]. ИГХ-реакция на белок S100β позволила селективно выявить нейролеммоциты, а также исследовать их тесные межклеточные взаимодействия, как с нервными окончаниями, так и с иммунно-воспалительными клетками.

На сегодняшний день вопрос об иннервации толстой кишки и её роли в развитии иммунно-воспалительных процессов в слизистой оболочке остаётся дискуссионным. Известно, что нервная регуляция и иммунные реакции играют решающую роль в развитии воспаления, а также в нарушении и восстановлении барьерных функций слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника [7, 29]. Взаимодействие вегетативной нервной системы, эфферентных и афферентных звеньев энтеральной нервной системы и иммунной системы влияет на моторику и перистальтику кишечника, обменные процессы и защитный барьер кишечника [29].

Предполагается, что ткани мышечной оболочки, подслизистой основы и собственной слизистой оболочки кишечника иннервируются как парасимпатическими, так и симпатическими волокнами автономной нервной системы, при этом холинергические нейротрансмиттеры преобладают над катехоламинергическими [32]. Симпатические нервы обеспечивают мышечную функцию и регулируют кровоток в слизистой оболочке. Симпатические нервные окончания выделяют нейротрансмиттеры, взаимодействующие с рецепторами иммунных клеток кишечника, и, тем самым, воздействуют на барьерную функцию слизистой оболочки [33]. Хотя А.Е. Lomax и соавт. [33] отмечают взаимосвязь симпатических нервных волокон с иммунным воспалением в кишечнике человека, в том числе и в слизистой оболочке, нами не обнаружено ни положительных по тирозингидроксилазе симпатических нейронов, ни постганглионарных нервных волокон, ни их терминалей.

Как показывают наши наблюдения, слизистая оболочка ободочной кишки у пациентов с ХМТЗ богато иннервирована парасимпатическими PGP 9.5-иммунопозитивными волокнами. В очагах лейкоцитарных инфильтратов присутствуют парасимпатические структуры, часть из которых, вероятно, образуется *de novo*. Эти данные свидетельствуют о развитии хронического нейроиммунного воспаления у пациентов с ХМТЗ.

Вопросу афферентной иннервации слизистой оболочки толстой кишки отводится важная роль [12, 28]. Считается, что источниками иннервации слизистой оболочки являются блуждающий нерв и нейроны спинномозговых ганглиев. Блуждающий нерв играет важную роль в регуляции барьерной функции слизистой оболочки кишечника [34] и косвенно регулирует секрецию гистамина тучными клетками, что приводит к повышению её проницаемости. Система парасимпатических нервных волокон в составе блуждающего нерва, отвечающая за регуляцию функций желудочно-кишечного тракта, простирается от ствола мозга до кишечника и является основным звеном, соединяющим кишечник и мозг. Предполагается и обратная связь — макрофаги оказывают противовоспалительное действие на холинергические терминалы блуждающего нерва в стенке кишечника [34]. Кроме того, блуждающий нерв регулирует экспрессию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [35].

Афферентные нервы, берущие начало от нейронов спинномозговых ганглиев, также могут влиять на адаптивный иммунный ответ кишечника, выделяя нейропептиды, стимулирующие лимфоциты и дегрануляцию тучных клеток. Аксональные терминалы афферентных нейронов спинномозговых ганглиев проходят в слизистую оболочку кишечника, которая является основным «монитором» бактериальных и инфекционных воспалительных заболеваний кишечника [36].

С помощью метода антероградного мечения декстран-амином и ИГХ-реакции на CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) в различных тканях мышей, включая слизистую оболочку кишечника, идентифицированы разные типы чувствительных нервных окончаний [12, 28]. Установлено, что они образованы терминалами блуждающего нерва и спинномозговых ганглиев и выполняют

ноцицептивные функции первичных афферентов — передают болевые ощущения в центральную нервную систему. Полученные нами с помощью ИГХ-методов данные показали, что ещё одним источником афферентной холинергической иннервации слизистой оболочки могут служить терминальные сети, образованные варикозными аксонами нейронов микроганглиев подслизистого сплетения Мейсснера, относящиеся к сенсорным нейронам энтеральной нервной системы. Предположительно этот тип нервных окончаний выполняет функцию вторичных афферентов и также, как сенсорные волокна блуждающего нерва и спинномозговых ганглиев, активно участвует в нейрогенном воспалении и в регуляции иммунно-воспалительных реакций, возникающих в ответ на антигенные воздействия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе у пациентов с ХМТЗ в слизистой оболочке ободочной кишки выявлены следующие патологические изменения: реактивные, дистрофические и деструктивные нарушения в лимфатических узелках; выраженная гипертрофия соединительнотканной пластинки крипт; воспалительные инфильтраты. Установлено, что преобладающими клеточными элементами в инфильтратах являются лимфоциты, моноцитарно-макрофагальные элементы (Iba-1+ и CD68+ клетки), в меньшем количестве встречаются тучные клетки. В эпителии слизистой оболочки на фоне воспаления отмечена концентрация двух морфологически отличных популяций энтерохромаффинных клеток. С помощью ИГХ-маркеров показано, что симпатические нервные структуры в слизистой оболочке отсутствуют, а холинергические волокна формируют терминальные синаптические сети (*en passant*), состоящие из тяжёлых варикозных аксонов, окружённых S100β+ нейролеммоцитами. Установлено, что помимо волокон блуждающего нерва и спинномозговых ганглиев, в иннервации слизистой оболочки участвуют клетки микроганглиев подслизистого нервного сплетения, которые, предположительно, относятся к сенсорному типу нейроцитов энтеральной нервной системы. По нашим данным их постганглионарные холинергические безмиелиновые волокна образуют терминальные сети, состоящие из варикозных аксонов, взаимодействующих с клеточными элементами воспалительных инфильтратов и с базальной мембраной эпителия кишки. Обнаруженная у пациентов с ХМТЗ интенсивная иннервация инфильтратов в слизистой оболочке толстой кишки может свидетельствовать о нейрогенной природе развивающегося воспаления. Нейрогенное воспаление при ХМТЗ, по нашему мнению, влияет на проницаемость энтерального эпителия, развитие иммунных реакций, направленных на поддержание тканевого гомеостаза и восстановление барьерных функций слизистой оболочки стенки кишки.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Е.И. Чумасов — определение концепции, написание черновика рукописи; В.Б. Самедов — проведение исследования; Е.С. Петрова — проведение исследования, написание черновика рукописи; Е.А. Колос — проведение исследования; Д.Э. Коржевский — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Этическая экспертиза.** Настоящее исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 1/25 от 30.01.2025 г.). Все пациенты до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины». Шифр темы: GFWG-2025-0003.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения

**Доступ к данным.** Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания

## ADDITIONAL INFO

**Author contributions:** E.I. Chumasov — research idea, literature review, writing the text; V.B. Samedov — performing surgical operations, obtaining material for the study, literature review; E.S. Petrova — analysis of obtained specimens, preparing and writing the text of the article; E.A. Kolos — preparing histological preparations, making paraffin sections, staining preparations, performing immunohistochemical reactions; D.E. Korzhevskii — writing and editing the text of the manuscript. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Ethics approval:** Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

**Funding sources:** This work was state budget funded and implemented within the governmental assignment to the Institute of Experimental Medicine, Document No GFWG-2025-0003.

**Disclosure of interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Statement of originality:**

**Data availability statement:**

**Generative AI use statement:**

**Provenance and peer-review:**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

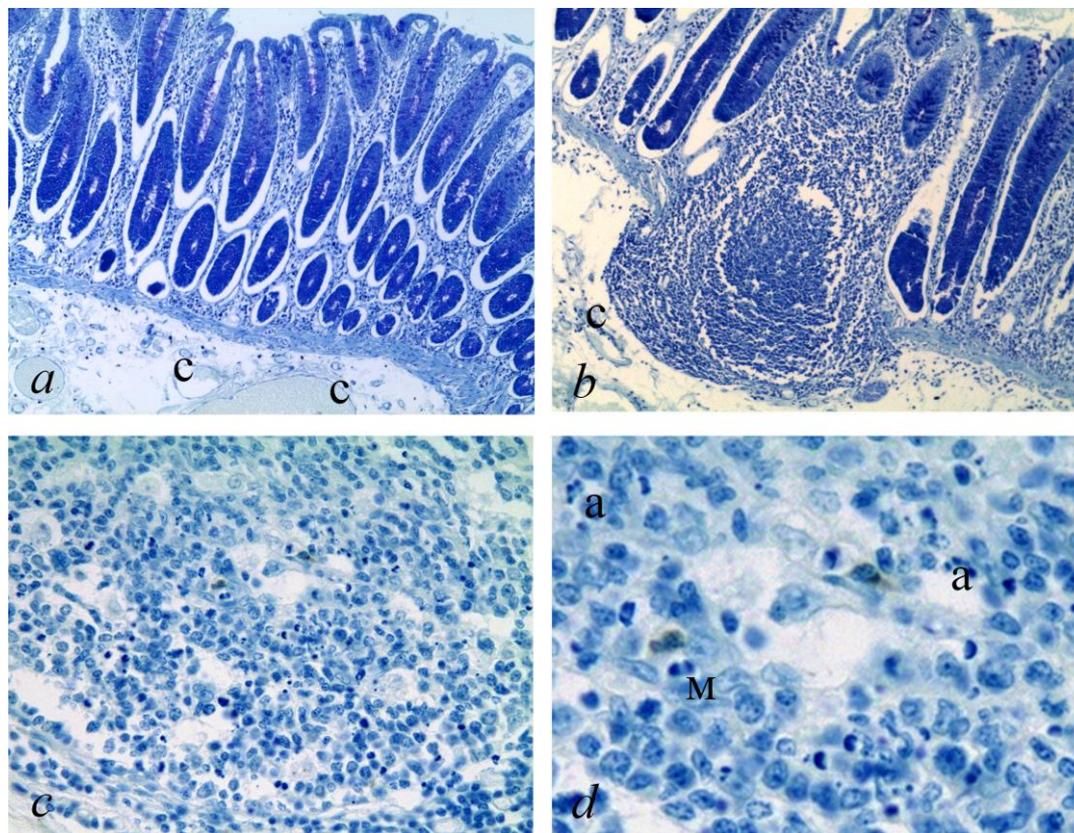
1. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Maev IV, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of constipation in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85 EDN: [AWWWDP](#)
2. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Samedov VB. Chronic slow-transit constipation: aspects of diagnosis and surgical treatment. *Taurida Medico-Biological Bulletin*. 2022;25(2):90–97. doi: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-90-97 EDN: [ZZMIVZ](#)
3. Samedov VB, Romashchenko PN, Revin GO. Justification of the diagnostic algorithm and treatment strategies in patients with severe chronic slow-transit constipation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):75–82. doi: 10.17816/brmma74259 EDN: [EBYLJT](#)
4. Iakupova AA, Abdulkhakov SR, Zalyalov RK, et al. Intestinal permeability assays: A review. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(1):20–30. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30 EDN: [ABYDRV](#)
5. Bernardelli LI, Mavlikeev MO, Zavialova TP, et al. Morphological analysis of the components of the muco-epithelial barrier in inflammatory bowel diseases. In: *Modern aspects of human morphology, pathomorphology and oncopathology. Collection of scientific articles based on the materials of the International Scientific and Methodological Conference dedicated to the year of fundamental sciences*. Kursk: Kurskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2022. P. 43–54. doi: [10.21626/cb.22.humanmorphology/04](#) EDN: [AOHNSX](#)
6. Churkova ML, Kostyukevich SV. The epithelium mucosal of colon in normal and in functional and inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;153(5):128–132. (In Russ.)
7. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, et al. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):666–677. doi: 10.1038/mi.2013.30 EDN: [RNXDTJ](#)
8. Bernstein CN, Forbes JD. Gut microbiome in inflammatory bowel disease and other chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Inflamm Intest Dis*. 2017;2(2):116–123. doi: 10.1159/000481401
9. Goll R, van Beelen Granlund A. Intestinal barrier homeostasis in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(1):3–12. doi: 10.3109/00365521.2014.971425
10. Murai A, Kitahara K, Terada H, et al. Ingestion of paddy rice increases intestinal mucin secretion and goblet cell number and prevents dextran sodium sulfate-induced intestinal barrier defect in chickens. *Poult Sci*. 2018;97(10):3577–3586. doi: 10.3382/ps/pey202
11. Rahman AA, Robinson AM, Jovanovska V, et al. Alterations in the distal colon innervation in Winnie mouse model of spontaneous chronic colitis. *Cell Tissue Res*. 2015;362(3):497–512. doi: 10.1007/s00441-015-2251-3 EDN: [CYDUMW](#)

12. Sherwin E, Bordenstein SR, Quinn JL, et al. Microbiota and the social brain. *Science*. 2019;366(6465):eaar2016. doi: 10.1126/science.aar2016 EDN: [AFMGJN](#)
13. Chumasov EI, Romashchenko PN, Maistrenko NA, et al. 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;3(75):117–124. doi: 10.17816/brmma75673 EDN: [EIHBSZ](#)
14. Chumasov EI, Maistrenko NA, Romashchenko PN, et al. Pathological changes in glial cells in the enteric nervous system of the colon with chronic slow-transit constipation. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):191–202. doi: 10.18699/SSMJ20230624 EDN: [UJBNIQ](#)
15. Chumasov EI, Maistrenko NA, Romashchenko PN, et al. Immunohistochemical study of the sympathetic innervation of the colon in chronic slow-transit constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2022;11(207):191–197. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-191-197 EDN: [PXTDXG](#)
16. Potemin SN. Chronic slowly transient colonostasis: mechanisms of development and possibilities of surgical treatment. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016;6:84–103. (In Russ.)
17. 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
18. Bund T, Nikitina E, Chakraborty D, et al. Analysis of chronic inflammatory lesions of the colon for BMMF Rep antigen expression and CD68 macrophage interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(12):e2025830118. doi: 10.1073/pnas.2025830118 EDN: [OVFFOR](#)
19. Seika P, Janikova M, Asokan S, et al. Free heme exacerbates colonic injury induced by anti-cancer therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1184105. doi: 10.3389/fimmu.2023.1184105 EDN: [CLYFWU](#)
20. Xu HC, Wu RL, Jiang ZW, et al. Study on the mechanism of electroacupuncture regulating macrophage polarization to improve ulcerative colitis in rats. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2023;48(10):1033–1040. doi: 10.13702/j.1000-0607.20230286
21. Kolos EA, Korzhevskii DE. Spinal cord microglia in health and disease. *Acta Naturae*. 2020;12(1):4–17. doi: 10.32607/actanaturae.10934 EDN: [LLOOZ](#)
22. Grigorev IP, Korzhevskii DE. Modern imaging technologies of mast cells for biology and medicine (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(4):93–107. doi:10.17691/stm2021.13.4.10 EDN: [ISEQWB](#)
23. Chumasov EI, Petrova ES, Kolos EA, Korzhevskii DE. Study of the nerve apparatus and mast cells in the hearts of old rats. *Advances in Gerontology*. 2021;11:29–36. doi: 10.1134/S2079057021010355
24. Chumasov EI, Petrova ES, Korzhevskii DE. Study of the rat duodenal innervation using neural immunohistochemical markers. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(7):853–865. doi: 10.31857/S086981392007002X EDN: [XGGZHF](#)
25. Diwakarla S, Fothergill LJ, Fakhry J, et al. Heterogeneity of enterochromaffin cells within the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6):10.1111/nmo.13101. doi: 10.1111/nmo.13101
26. Hunne B, Stebbing MJ, McQuade RM, Furness JB. Distributions and relationships of chemically defined enteroendocrine cells in the rat gastric mucosa. *Cell Tissue Res*. 2019;378(1):33–48. doi: 10.1007/s00441-019-03029-3
27. Nagata K, Fujimiya M, Sugiura H, Uehara M. Intracellular localization of serotonin in mast cells of the colon in normal and colitis rats. *Histochem J*. 2001;33(9–10):559–568. doi: 10.1023/a:1014960026247 EDN: [AUXTRF](#)
28. Spencer SP, Fragiadakis GK, Sonnenburg JL. Pursuing human-relevant gut microbiota-immune interactions. *Immunity*. 2019;51(2):225–239. doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.002 EDN: [AVSYEI](#)
29. Vanuytsel T, Vanormelingen C, Vanheel H, et al. From intestinal permeability to dysmotility: the biobreeding rat as a model for functional gastrointestinal disorders. *PLoS One*. 2014;9(10):e111132. doi: 10.1371/journal.pone.0111132
30. Korneva EA, Klimenko VM, Shkhinek EK. *Neurohumoral maintenance of immune homeostasis*. Leningrad: Nauka, 1978. (In Russ.)
31. Seguela L, Gulbransen BD. Enteric glial biology, intercellular signalling and roles in gastrointestinal disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(8):571–587. doi: 10.1038/s41575-021-00423-7 EDN: [AVYATK](#)
32. Masliukov PM, Budnik AF, Nozdrachev AD. Neurochemical features of metasympathetic system ganglia in the course of ontogenesis. *Adv Gerontol*. 2017;7(4):281–289. doi: 10.1134/S2079057017040087 EDN: [XXGXFR](#)
33. Lomax AE, Sharkey KA, Furness JB. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(1):7–18. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01381.x
34. Meroni E, Stakenborg N, Viola MF, Boeckxstaens GE. Intestinal macrophages and their interaction with the enteric nervous system in health and inflammatory bowel disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;225(3):e13163. doi: 10.1111/apha.13163
35. Báez-Pagán CA, Delgado-Vélez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the Macrophage  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(3):468–476. doi: 10.1007/s11481-015-9601-5 EDN: [XYTJLN](#)
36. Xu Y, Jia J, Xie C, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 and substance P mediate the development of gastric mucosal lesions in a water immersion restraint stress rat model. *Digestion*. 2018;97(3):228–239. doi: 10.1159/000484980

## AUTHORS' INFO

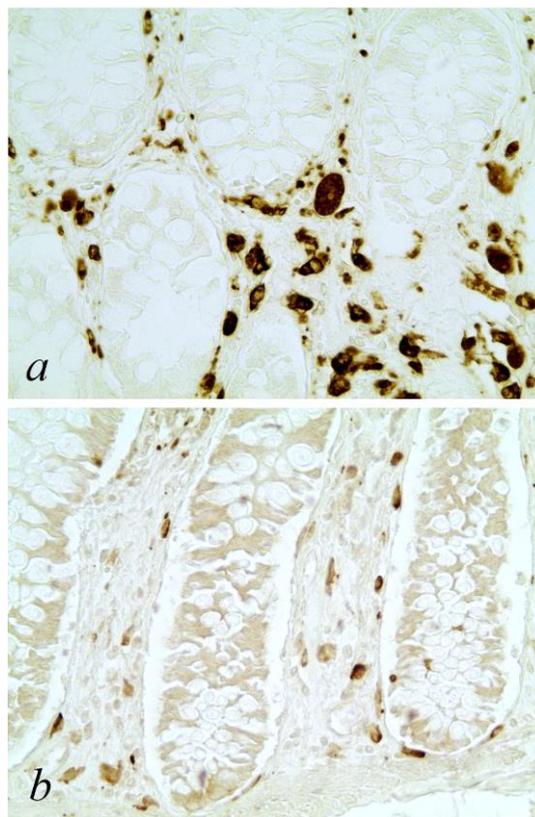
*Автор, ответственный за переписку:	
<b>*Чумасов Евгений Иванович</b> , д-р биол. наук, профессор; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0003-4859-6766; eLibrary SPIN: 2569-9148; e-mail: ua1ct@mail.ru	<b>*Evgenii I. Chumasov</b> , Dr. Sci. (Biology), Professor; address: 12 Akademika Pavlova st, Saint Petersburg, Russia, 197022; ORCID: 0000-0003-4859-6766; eLibrary SPIN: 2569-9148; e-mail: ua1ct@mail.ru
Соавторы:	
<b>Самедов Вадим Бейбалаевич</b> , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-4002-6913; eLibrary SPIN: 1969-3264; e-mail: samedov07@rambler.ru	<b>Vadim B. Samedov</b> , Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-4002-6913; eLibrary SPIN: 1969-3264; e-mail: samedov07@rambler.ru
<b>Петрова Елена Сергеевна</b> , канд. биол. наук; ORCID: 0000-0003-0972-8658; eLibrary SPIN: 3973-1421; e-mail: iemmorphol@yandex.ru	<b>Elena S. Petrova</b> , Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0003-0972-8658; eLibrary SPIN: 3973-1421; e-mail: iemmorphol@yandex.ru
<b>Колос Елена Андреевна</b> ; ORCID: 0000-0002-9643-6831; eLibrary SPIN: 1479-5992; e-mail: koloselena1984@yandex.ru	<b>Elena A. Kolos</b> ; ORCID: 0000-0002-9643-6831; eLibrary SPIN: 1479-5992; e-mail: koloselena1984@yandex.ru
<b>Коржевский Дмитрий Эдуардович</b> , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-2456-8165; eLibrary SPIN: 3252-3029; e-mail: dek2@yandex.ru.	<b>Dmitry E. Korzhevskii</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-2456-8165; eLibrary SPIN: 3252-3029; e-mail: dek2@yandex.ru

РИСУНКИ



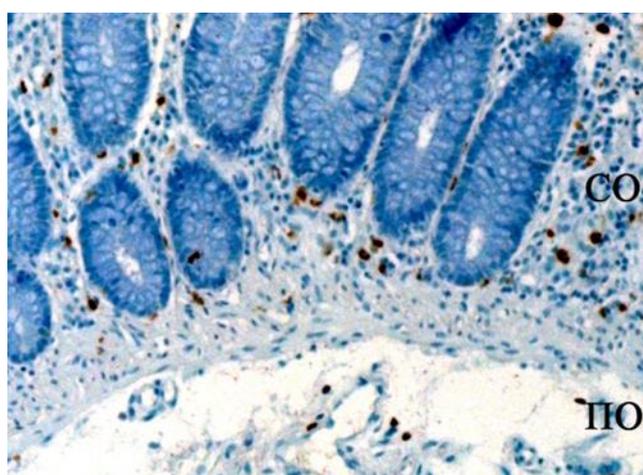
**Рис. 1.** Фрагменты слизистой оболочки ободочной кишки при хроническом медленно-транзитном запоре: *a, b* — общий вид слизистой оболочки; *c, d* — фрагмент лимфатического узелка; *м* — митоз, *а* — апоптоз; *с* — гипертрофированные венозные сосуды. Окраска толуидиновым синим; увеличение *a, b*  $\times 100$ , *c*  $\times 200$ , *d*  $\times 400$ .

**Fig. 1.** Pathohistological changes in the lymph nodes of the colon mucosa in chronic slow-transit constipation. *a, b* - general view of the mucous membrane, *c* - fragment of lymph node. *m* - mitosis, *a* -apoptosis; *c* - hypertrophied venous vessels. Toluidine blue staining.  $\times 100$  (*a, b*),  $\times 200$  (*c*),  $\times 400$  (*d*).



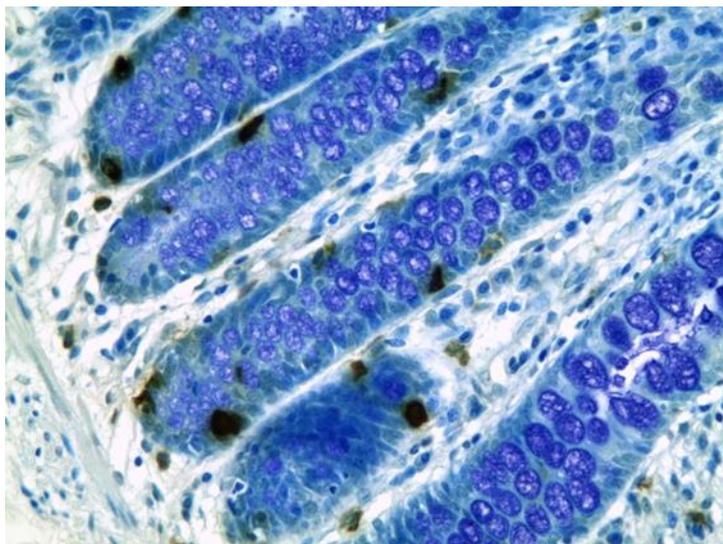
**Рис. 2.** Макрофаги в слизистой оболочке толстой кишки: *a* — иммуногистохимические реакции на CD68; *b* — иммуногистохимическая реакция на белок Iba-1; увеличение  $\times 400$ .

**Fig. 2.** Macrophages in the colon mucosa. Immunohistochemical reactions to CD68 (*a*) and Iba-1 protein (*b*).  $\times 400$ .



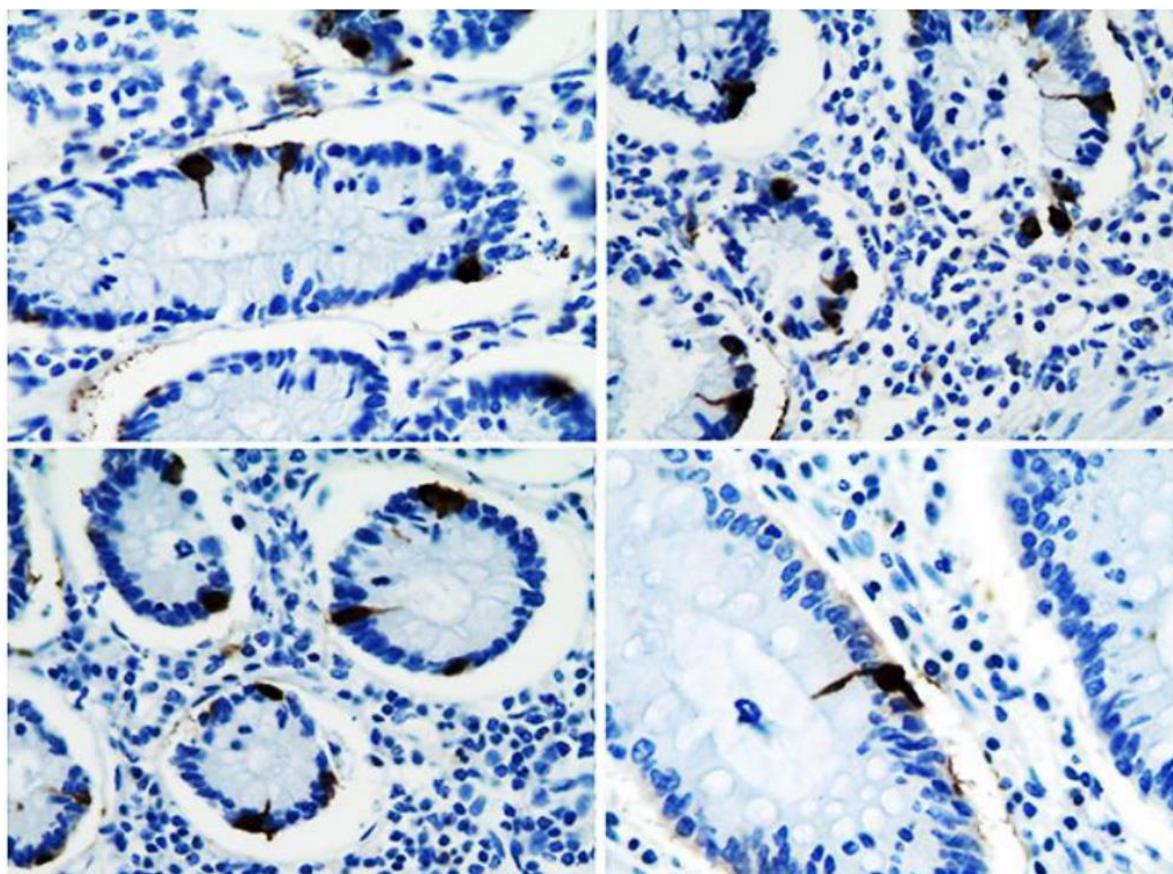
**Рис. 3.** Тучные клетки в стенке ободочной кишки при хроническом медленно-транзитном запоре: CO — слизистая оболочка, ПО — подслизистая основа; иммуногистохимическая реакция на триптазу; увеличение  $\times 100$ .

**Fig. 3.** Mast cells in the wall of the colon in chronic slow-transit constipation. CO — mucous membrane, ПО — submucosa. Immunohistochemical reaction to tryptase.  $\times 100$ .



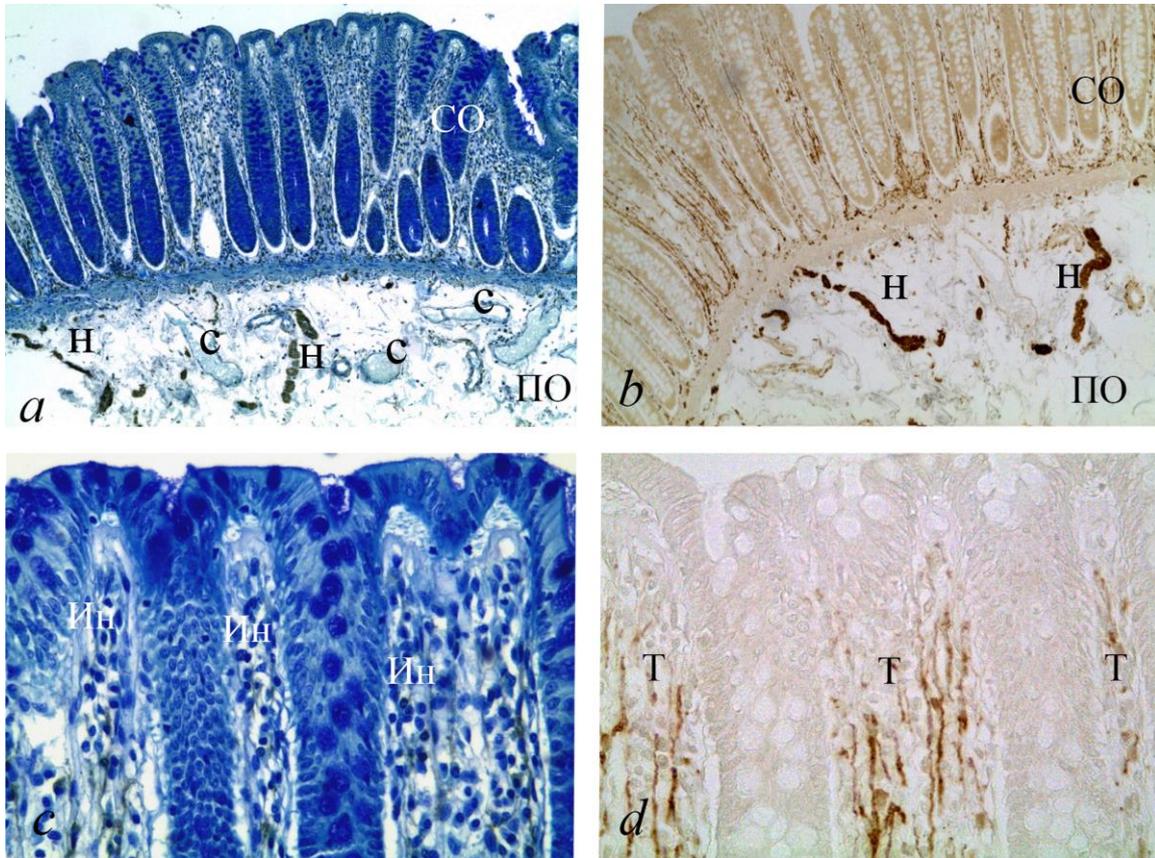
**Рис. 4.** Серотонин-содержащие клетки в эпителиальном слое слизистой оболочки: иммуногистохимическая реакция на серотонин, подкраска толуидиновым синим; увеличение  $\times 400$ .

**Fig. 4.** Serotonin-containing cells in the epithelial layer of the mucosa. Immunohistochemical reaction to serotonin. Stained with toluidine blue.  $\times 400$ .



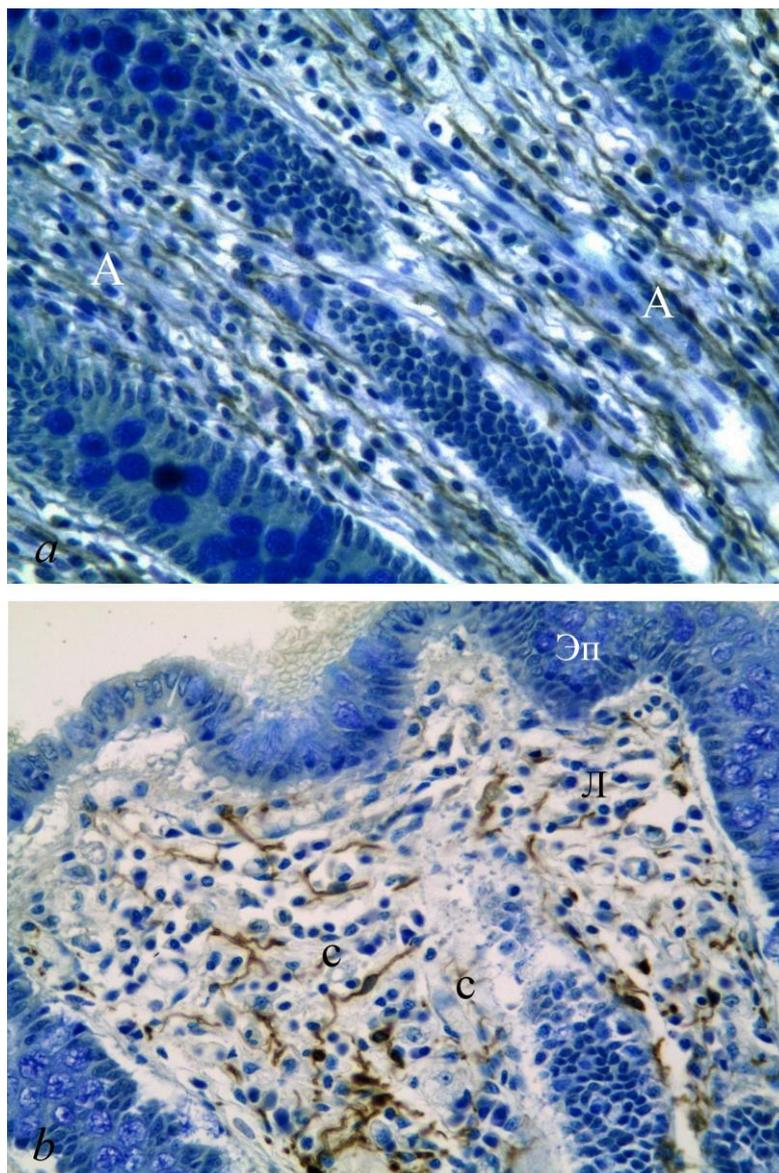
**Рис. 5.** Отростки части энтероэндокринных клеток, локализирующихся в эпителиальном слое слизистой оболочки, достигают просвета полости кишки: иммуногистохимическая реакция на хромогранин А, подкраска гематоксилином; увеличение  $\times 400$ .

**Fig. 5.** The processes of some enteroendocrine cells in the epithelial layer of the mucous membrane reach the lumen of the intestinal cavity. Immunohistochemical reaction to chromogranin A. Hematoxylin staining.  $\times 400$ .



**Рис. 6.** Иннервация слизистой оболочки: СО — слизистая оболочка, ПО — подслизистая основа, н — нервные пучки, с — сосуды, Ин — воспалительные инфильтраты, Т — терминальная сеть варикозных аксонов; иммуногистохимическая реакция на белок PGP 9.5; а, с — подкраска толуидиновым синим; увеличение а, б  $\times 100$ , с, д  $\times 400$ .

**Fig. 6.** Innervation of the colon mucosa: СО — colon mucosa, ПО — submucosa, н — nerve bundles, с — vessels, Ин — inflammatory infiltrates, Т — terminal network of varicose axons. Immunohistochemical reaction to PGP 9.5 protein, toluidine blue staining (a, c).  $\times 100$  (a, b),  $\times 400$  (c, d).



**Рис. 7.** Взаимодействие нейроглиальных и иммуно-воспалительных элементов в слизистой оболочке толстой кишки при хроническом медленно-транзитном запоре: Эп — эпителий, с — кровеносные сосуды, м — макрофаги, Л — лимфоциты и плазмоциты, А — варикозные аксоны ремаковского типа в «синцитии» из нейролеммоцитов; а — иммуногистохимическая реакция на белок PGP 9.5, б — иммуногистохимическая реакция на глиальный белок S100 $\beta$ ; увеличение  $\times 400$ .

**Fig. 7.** Relationships between neuro-glial and immuno-inflammatory elements in the colon mucosa in chronic slow-transit constipation. Эп — epithelium, с — blood vessels, м — macrophages, Л — lymphocytes and plasmacytes, А — varicose axons of the Remakov type in a “syncytium” of neurolemmocytes. Immunohistochemical reactions to PGP 9.5 protein (a) and glial protein S100 $\beta$  (б).  $\times 400$ .