



Морфологические особенности пограничных с анастомозом зон при хирургической коррекции врожденной тонкокишечной непроходимости (экспериментальное исследование)*

Широкова Н. Ю.¹, Железнов А. С.¹, Федулова Э. Н.¹, Хавкин А. И.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, (площадь Минина и Пожарского, 10/1, г. Нижний Новгород, 603005 Россия)

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, (ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412 Россия)

Для цитирования: Широкова Н. Ю., Железнов А. С., Федулова Э. Н., Хавкин А. И. Морфологические особенности пограничных с анастомозом зон при хирургической коррекции врожденной тонкокишечной непроходимости (экспериментальное исследование). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 157–164. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-157-164

✉ Для переписки:

Широкова

Наталья Юрьевна

nush63@mail.ru

Широкова Наталья Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии университетской клиники

Железнов Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии

Федулова Эльвира Николаевна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая 1-м педиатрическим отделением патологии толстой кишки института педиатрии университетской клиники

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. II–III).

Введение. Несмотря на проводимые многочисленные исследования по усовершенствованию техники при абдоминальных операциях с использованием современных шовных материалов, сшивающих технологий и различных видов кишечного шва, несостоятельность швов кишечных анастомозов остается серьезной хирургической проблемой как во взрослой, так и педиатрической практике.

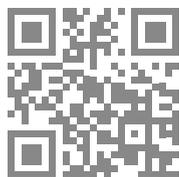
Цель нашего исследования — сравнительный анализ заживления межкишечного соустья с использованием различных видов швов в эксперименте на животных (новорожденные кролики).

Материалы и методы. Эксперимент был поставлен на 15 новорожденных кроликах с воспроизведением модели кишечной непроходимости на уровне подвздошной кишки и наложением тонко-тонкокишечных анастомозов «конец-в-конец» и пликационных по de Lormier–Harrison узловыми и непрерывными швами. Сформированы 3 группы: I группа (n=5) — наложение пликационного анастомоза с использованием однорядного непрерывного шва, II группа (n=5) — анастомоз «конец-в-конец» с применением однорядного непрерывного шва и III группа (n=5) — анастомоз «конец-в-конец» однорядным узловым швом. С помощью современных морфологических методов исследования изучена степень инфильтративно-деструктивного процесса в околоанастомозированных участках.

Результаты. Установлено, что при использовании всех видов швов в зонах, окружающих анастомоз (с неявным преимуществом непрерывного шва), наблюдались сходные морфологические изменения, свидетельствующие о ремоделировании слизистой оболочки (СО), низком регенераторном потенциале тонкой кишки. Более глубокие дегенеративные изменения в СО тонкой кишки отмечались при коррекции кишечной непроходимости при использовании узлового шва.

Заключение. Применение непрерывного шва (в ряде случаев (3 из 5) имеет некоторое преимущество над узловым швом в виде относительной сохранности зоны пролиферативного компартмента с наличием высокоспециализированных клеток. Подсчет клеток Панета, как показателя регенераторных возможностей СО тонкой кишки является перспективным и объективным методом оценки качества тонкокишечного анастомоза.

EDN: VUKHTS



Ключевые слова: кишечная непроходимость, околоанастомозированные участки, высокоспециализированные клетки, фибробласты

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-157-164>

Morphological features of bordering zones with anastomosis during surgical correction of congenital intestinal obstruction (experimental study)*

N. Yu. Shirokova¹, A. S. Zheleznov¹, E. N. Fedulova¹, A. I. Khavkin²

¹ Privolzhsky Research Medical University, (10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia)

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, (2 Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia)

For citation: Shirokova N. Yu., Zheleznov A. S., Fedulova E. N., Khavkin A. I. Morphological features of bordering zones with anastomosis during surgical correction of congenital intestinal obstruction (experimental study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 157–164. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-157-164

✉ *Corresponding author:*

Natalya Yu. Shirokova

nush63@mail.ru

Natalya Yu. Shirokova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Pathology Department, University Clinic; *ORCID: 0000-0002-6242-5958*
Andrey S. Zheleznov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery; *ORCID: 0000-0002-8296-1213*
Elvira N. Fedulova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the 1st Pediatric Department of Colon Pathology, Institute of Pediatrics, University Clinic; *ORCID: 0000-0002-1774-0692*
Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DrSci (Med), professor, head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; chief researcher of the gastroenterology department; Professor, Chair of Pediatrics, Course of Pediatric Surgical Diseases; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Summary

Introduction. Despite the numerous studies carried out to improve the technique for abdominal operations using new suture materials, stitching technologies and various types of intestinal sutures, the failure of intestinal anastomoses sutures remains a serious surgical problem in both adult and pediatric practice. The purpose of our study is a comparative analysis of the healing of the interintestinal fistula using various types of sutures in an experiment on animals (newborn rabbits).

Materials and methods. The experiment was performed on 15 newborn rabbits with reproduction of a model of intestinal obstruction at the level of the ileum and the imposition of end-to-end small-intestinal anastomoses and de Lorimier-Harrison plication with interrupted and continuous sutures. 3 groups were formed: the imposition of a plication anastomosis using a single-row continuous suture (group I (n = 5)), an end-to-end anastomosis using a single-row continuous suture (group II (n = 5)), group III (n = 5) — end-to-end anastomosis with a single-row interrupted suture. With the help of modern morphological research methods, the degree of the infiltrative-destructive process in the peri-anastomosed areas has been studied.

Results. It was found that when using all types of sutures in the areas surrounding the anastomosis (with an implicit advantage of a continuous suture), similar morphological changes were observed, indicating the remodeling of the mucous membrane (RM), low regenerative potential of the small intestine. Deeper degenerative changes in the small intestine SO were observed during the correction of intestinal obstruction using an interrupted suture.

Conclusion. The use of a continuous suture (in some cases (3 out of 5) has some advantage over the interrupted suture in the form of a relative preservation of the proliferative compartment zone with the presence of highly specialized cells. Counting Paneth cells, as an indicator of the regenerative capabilities of the small intestine CO, is a promising and objective method for assessing the quality small bowel anastomosis.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. II–III).

Keywords: intestinal obstruction, peri-anastomosed areas, highly specialized cells, fibroblasts

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Известно, что основные осложнения, возникающие при или после оперативного вмешательства при коррекции кишечной непроходимости у новорожденных обусловлены в основном несостоятельностью швов анастомоза, в результате которой происходит стремительное развитие и распространение инфекционно-воспалительного процесса в кишечнике, усугубляемое манифестацией некротизирующего энтероколита. Существует множество вариантов наложения кишечного шва у новорожденных и детей грудного возраста, однако далеко не всегда хирурги получают желаемый результат [1, 2]. Нет доказательных научных данных в отношении выбора варианта кишечного шва [3]. Ряд авторов отдает предпочтение узловому шву, даже подчеркивая необходимость его использования при адаптированных анастомозах [4]. Другие исследователи рекомендуют использовать непрерывный кишечный шов [5]. Также существуют методики по укреплению линии соединения сшиваемых тканей [6].

Особое внимание в имеющихся работах отводится изучению новых методов соединения соустьев, видов сшивающих аппаратов (хотя использование ручного шва в хирургической практике значимо и в настоящее время), шовного материала, лапароскопических методик формирования кишечного соустья, особенностей зоны анастомоза [7, 8]. При этом необходимо отметить, что из поля зрения исследователей практически выпал аспект анализа участков слизистой оболочки (СО), граничащих с зоной анастомоза как структурно-функциональной единой системы взаимосвязанных и взаимозависимых тканей (эпителиальной, соединительной и мышечной), участвующих в процессе репарации и обеспечивающих не только структурную целостность органа в виде биомеханической основы, но и отражающих регенераторные возможности слизистой оболочки тонкого кишечника в целом. Так, при исследовании особенностей гистоархитектоники кишечных анастомозов в эксперименте нет объективного морфологического критерия, который бы отражал регенераторные возможности СО кишки, приводятся лишь общеизвестные данные [9, 10, 11]. Лишь в единичных экспериментальных работах, посвященных изучению заживления анастомозов,

имеются указания на значимость соединительнотканной основы в виде определённого «коллагенового равновесия», обеспечивающей сохранение целостности и герметичности кишечного шва, а в условиях инфицирования зоны шва, приводящей к существенному усилению процесса лизиса коллагена и несостоятельности [12, 13, 14].

Известно, что эпителиальная выстилка кишечника – это зона взаимодействия не только между эпителием и стромой, но и иммунной системой слизистых оболочек и бактериями пристеночной и просветной микрофлоры [15]. Слой слизи, выделяемый эпителиальными и высокоспециализированными бокаловидными клетками (эпителиально-метаболическая система) служит определённым барьером и обеспечивает защиту СО кишечника от патогенов. Истончение слизистого слоя приводит к прямому контакту бактерии с эпителиальными клетками с развитием воспалительного процесса [16]. Во внешнем слое защитной слизи находится большинство микроорганизмов, а внутренний слой остается относительно стерильным, чему способствует высокая концентрация антимикробных белков, продуцируемых клетками Панета. Выделяя белково-углеводные комплексы в просвет кишечника крипт, клетки Панета не только обеспечивают питание пролиферирующих недифференцированных эпителиоцитов [17], но и регулируют рост бактериальной флоры тонкой кишки, тем самым участвуют в поддержании нормальной структуры и барьерной функции слизистой оболочки кишки по выработке аттрактантов для иммунокомпетентных клеток при инфекционном воспалении [18, 19].

Также доказано, что наличие клеток Панета существенно снижается при эрозивно-язвенных поражениях двенадцатиперстной кишки, т.е. в условиях выраженного воспаления [20]. Таким образом, присутствие определенного количества клеток Панета в криптах может служить показателем восстановления регенерационного потенциала слизистой оболочки тонкой кишки в целом [21].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность разных видов тонкокишечных анастомозов при хирургической коррекции кишечной непроходимости с оценкой воспалительных и репаративных процессов в СО тонкой кишки у кроликов в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперимент был поставлен на 15 новорожденных кроликах-самцах калифорнийской породы с воспроизведением модели кишечной непроходимости на уровне подвздошной кишки путем резекции сегментов кишки и наложением тонко-тонкокишечных анастомозов «конец-в-конец» и пликационных по de Lorimier–Harrison узловыми и непрерывными швами.

Все животные были разделены на 3 группы: I группа (n=5) – пликационный анастомоз с использованием однорядного непрерывного шва; II группа (n=5) – анастомоз «конец-в-конец»

с использованием однорядного непрерывного шва, III группа (n=5) – анастомоз «конец-в-конец» однорядным узловым швом.

Средняя продолжительность операции составила $103 \pm 24,9$ минуты. Операции проводились при наркотизации (нембутал, золетил, новокаин), применялись периоперационная антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия (гентамицин) в течение 3 суток, инфузионная терапия (5%-ный раствор глюкозы, мексидол) в объеме 40–50 мл в течение операции. Животных выводили из эксперимента на 7-е сутки путем воздушной эмболии.

Все исследования проводились в соответствии с Европейской конвенцией «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18.03.1986 г., ETS No 123). Получено разрешение ЛЭК.

Гистологическое исследование образцов ткани проводили после предварительной фиксации материала в растворе нейтрального формалина. Стандартная гистологическая проводка осуществлялась на аппарате ExcelsiorES (ThermoScientific). После проводки изготавливались парафиновые блоки с использованием заливочной станции HistoStar (ThermoScientific). Серийные срезы толщиной 4–6 микрон получали на микротоме MicromHM 325

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрических статистик. Проверку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Kolmogorov-Smirnov. Описательная статистика признака включала медиану (Me), указывали минимальные (min) и максимальные (max) значе-

(ThermoScientific). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, альциановым синим и реактивом Шиффа и заключались в монтирующую среду. Микроскопирование и фотодокументирование проводились с использованием морфометрического комплекса Leica DMR, Nikon Eclipse E400 с применением камеры Nikon DS-Fi2 и программного обеспечения NIS-Elements Basic Research. С целью оценки роли структурно-функциональной значимости клеток Панета в качестве маркеров регенераторного процесса, отражающих эпителиально-соединительнотканное взаимодействие в слизистой оболочке, проведен комплексный морфологический анализ биоптатов тонкой кишки.

ния признака. Сравнительный анализ в группах проводили с использованием критерия Манна-Уитни. За критический уровень статистической значимости различий принимали $p < 0,05$, учитывали поправку на множественные сравнения. Допустимое число сравнений в исследовании составило три.

Результаты

Характеристика I и II-ой группы животных

При гистологическом исследовании СО тонкой кишки кроликов у двух из пяти особей в каждой группе в области анастомоза наблюдались сходные структурно-дегенеративные изменения, проявляющиеся обширными дефектами с выраженной нейтрофильной инфильтрацией, включая мышечный и субсерозный слои, масштабными некрозами подслизистого слоя, жировой клетчатки, и прилегающих участков мышечной оболочки с обширными фибринозно-гнойными наложениями. В части полей зрения некротические участки чередовались с малоизмененными (рис. 1).

В прилегающих участках к анастомозу в СО тонкой кишки отмечалась выраженная деструкция ворсин с отслойкой эпителия, местами с полным исчезновением структуры ворсинок, участками изъязвления СО. На большем протяжении СО определялась десквамация и разрушение энтероцитов, обнажение подлежащей соединительно-тканной основы. Крипталый слой был разрушен, отмечалось полное исчезновение высокоспециализированных клеток – бокаловидных экзокриноцитов и клеток Панета (рис. 2). В собственной пластинке СО обнаруживалась значительная воспалительная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов и обилием апоптозных телец. По отдельным полям зрения в единичном выражении выявлялись клетки фибробластического ряда, расположенные преимущественно по одиночке в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ), среди плотного воспалительного инфильтрата.

В подслизистой основе наблюдался выраженный отёк с микрогеморрагиями, микротромбами, наличием обширных участков некроза; в части полей зрения отмечалось утолщение серозной оболочки. В межмышечном слое выявлялись выраженные дегенеративно-дистрофические изменения

мышечной ткани с участками выраженного разрыхления и лизиса мышечных волокон, густой нейтрофильной инфильтрации (рис. 3).

При гистологическом исследовании СО тонкой кишки зоны анастомоза и прилегающих к нему участков у остальных трех кроликов из 5 в каждой группе отмечались менее выраженные воспалительно-деструктивные изменения во всех слоях кишечной стенки (рис. 4, 5).

Зона, граничащая с анастомозом у этих животных имела следующие особенности: рельеф СО в части полей зрения был резко сглажен, ворсины расширены, компактное и регулярное расположение крипт нарушено, число их уменьшено, эпителий части сохранившихся крипт содержал немногочисленные бокаловидные экзокриноциты и клетки Панета. В собственной пластинке СО отмечалась умеренно, местами выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с повышенным содержанием нейтрофильных лейкоцитов, формирующих в части полей зрения фокусы скопления, местами с формированием «крипт-абсцессов», однако число полиморфно-ядерных лейкоцитов было заметно уменьшено в сравнении с описанными выше двумя животными обеих групп. Следует отметить, что распространение воспалительной инфильтрации в этих случаях ограничивалось собственной пластинкой СО, а в подслизистой основе выявлялись фокусы пролиферации сосудов микроциркуляции, небольшая активация клеток фибробластического ряда, наличие участков распространения лимфоидноклеточной инфильтрации (рис. 6, 7).

Количество клеток со структурообразующей функцией – фибробластов, также было сокращено, однако в сравнении с животными этих же групп, описанными выше, их количество было больше

Таблица 1.

Некоторые морфометрические показатели околоанастомозных зон СО тонкой кишки кроликов при разных видах наложения шва в эксперименте Table 1.

Some morphometric parameters of the peri-anastomotic zones of the mucous membrane of the small intestine of rabbits with different types of suturing in the experiment

Показатели Indicators	I группа. Пликационный анастомоз. Непрерывный шов I group plication anastomosis continuous seam	II группа. Анастомоз «конец в конец». Непрерывный шов II group Anastomosis “end to end” continuous seam	III группа. Анастомоз «конец в конец». Узловой шов III group anastomosis “end to end” Knotted seam	p
	Me	Me	Me	
	min – max	min – max	min – max	
общая клеточная плотность на 1мм ² total cell density per 1mm ²	12797 11587–13331	13874 12633–14308	14424 13978–14825	P1–2>0,05 P 1–3>0,05 P 2–3>0,05
число крипт number of crypts	9 8–11	7 5–8	4,5 3–6	P 1–2<0,05 P 1–3<0,05 P 2–3>0,05
бокаловидные клетки крипт goblet cells crypt	10,1 9,5–11,4	6,2 5,4–7,0	3,1 2,0–3,9	P 1–2<0,05 P 1–3<0,05 P 2–3<0,05
клетки Панета на крипту Paneth cells per crypt	2,4 1,1–2,8	1 0	0 0	P 1–2<0,05 P 1–3<0,05 P 2–3>0,05
фибробласты на 1мм ² fibroblasts per 1mm ²	807 763–851	688 597–722	506 483–532	P 1–2<0,05 P 1–3<0,05 P 2–3>0,05
фиброциты на 1мм ² fibrocytes per 1mm ²	209 189–228	188 167–221	163 154–178	P 1–2<0,05 P 1–3<0,05 P 2–3>0,05
эозинофильные гранулоциты на 1мм ² eosinophilic granulocytes per 1mm ²	1066 909–1114	1218 1198–1302	1463 1397–1502	P 1–2<0,05 P 1–3<0,05 P 2–3<0,05
нейтрофильные лейкоциты на 1мм ² neutrophilic leukocytes per 1mm ²	2246 2194–3119	3367 3298–3733	3956 3882–4167	P 1–2<0,05 P 1–3<0,05 P 2–3>0,05

с некоторым численным преобладанием у животных I группы, однако за счёт появления незрелых форм клеток-молодых фибробластов, редко расположенных среди плотного воспалительного инфильтрата.

В подслизистой основе выявлялось обилие расширенных кровеносных сосудов капиллярного типа с выраженным их полнокровием.

Характеристики III группы животных, оперированных с использованием узлового шва

При гистологическом исследовании СО тонкой кишки кроликов III группы у четырёх из пяти особей в области анастомоза наблюдались выраженные структурно-дегенеративные изменения в виде глубоких и протяжённых язвенно-некротических дефектов, обширных фибринозно-гнойных наложений на поверхности, резко выраженной диффузной лейкоцитарной инфильтрации с обилием гнойных телец, массивных кровоизлияний, масштабных некрозов. На всём протяжении анастомозируемого участка выявлялись выраженные распространённые участки некробиотических и некротических изменений клеток с десквамацией их в просвет кишечника. В подслизистой основе отмечалась диффузная выраженная воспалительная инфильтрация с обилием нейтрофильных лейкоцитов. Мышечная ткань в области анастомоза в части полей зрения была с выраженными дегенеративно-воспалительными изменениями;

В мышечном слое признаков воспаления, альтерации не отмечалось, строение его было обычным. Однако, со стороны серозной оболочки выявлялись выраженные расстройства кровообращения, при этом сама серозная оболочка была несколько утолщена с наличием расширенных сосудов с выраженным эритроцитарным стазом. Местами периваскулярно определялись микроочаговые геморрагии.

местами – с участками лизиса и некроза мышечных волокон, обширными кровоизлияниями; на отдельных участках – с фокусами нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации.

Со стороны серозной оболочки определялась выраженная воспалительная инфильтрация со значительным содержанием полиморфно-ядерных лейкоцитов с её проникновением через мышечную оболочку и далее к подслизистой основе. Большую часть серозной оболочки занимала обширная зона некроза, окружённая разволокнёнными мышечными волокнами. Мышечный слой вне анастомоза и прилегающих к нему участков был с выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями (рис. 8, 9).

Собственная пластинка СО в прилегающих участках была с лизированными ворсинками с обширными зонами некроза, захватывающего достаточно большую часть криптального слоя,

выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, малочисленными погибающими криптами, практически полностью вытесненными воспалительной инфильтрацией, местами крипталый слой был полностью лизирован значительным количеством нейтрофильных лейкоцитов и гнойными тельцами.

В этой экспериментальной группе в сохранившихся единичных криптах отмечались атрофические изменения с наличием единичных бокаловидных клеток с опустошенной цитоплазмой. Клетки Панета не определялись. Кровеносные сосуды были чрезвычайно расширены, большинство из них – с выраженным стазом эритроцитов (тромбированы), часть сосудов – с инфильтрацией сосудистой стенки гнойными тельцами, просвет некоторых содержал микробные эмболы. Периваскулярно определялись микроочаговые геморрагии.

Во всех слоях кишечной стенки отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация со значительным содержанием нейтрофильных лейкоцитов и практическое отсутствие клеток фибробластического ряда. На границе СО и подслизистой основы определялись обширные геморрагии, участки лизиса гладких миоцитов.

И только у одного из пяти кроликов обнаруживались менее выраженные воспалительно-деструктивные изменения в пограничных участках

анастомоза, проявляющиеся сглаженным рельефом СО с очаговой отслойкой и деструкцией ворсинок, десквамацией и разрушением энтероцитов. Число крипт в этой зоне было резко уменьшено; крипты располагались достаточно разреженно, эпителий части сохранившихся единичных крипт был лишён бокаловидных клеток, клеток Панета и замещен клетками цилиндрической формы с базофильной цитоплазмой; другая часть крипт была с частичным сохранением бокаловидных экзокриноцитов, однако с отсутствием клеток Панета. В окружающих анастомоз зонах отмечалась повышенная клеточная плотность инфильтрации, однако с заметным сокращением числа полиморфно-ядерных лейкоцитов и отсутствием распространения воспалительной инфильтрации на нижележащие слои кишечной стенки. Таким образом, наличие воспалительной инфильтрации ограничивалось собственной пластинкой СО, а в подслизистой основе выявлялись расширенные сосуды микроциркуляции с выраженным стазом эритроцитов, фокусы диффузной лимфоидноклеточной инфильтрации. Число клеток со структурообразовательной функцией, фибробластов, было резко снижено, не определялась их параэпителиальная позиция, фибробласто-макрофагальные взаимодействия не наблюдались.

Обсуждение

Известно, что при активном и выраженном воспалительно-деструктивном процессе с высокой степенью инфильтрации ткани нейтрофильными лейкоцитами, обладающими агрессивным потенциалом, происходит массивный выброс цитокинов и протеолитических ферментов, способствующих лизису экстрацеллюлярного матрикса. В результате этого происходит разобщение клеток соединительнотканного генеза с потерей ими структурообразовательной функции в виде выработки коллагена IV типа и переключением синтетического потенциала клетки на продукцию коллагена III типа, который считается незрелым в ряду коллагенов.

Более того, преобладание пула молодых клеточных форм фибробластов, обладающих слабой белоксинтезирующей функцией и накопление коллагена III типа в ЭЦМ, инициирует процесс перестройки матричного геля, приводящего к нарушению межтканевых взаимодействий во всех слоях кишечной стенки, результатом чего в исследованном материале в большинстве случаев – (83%) обнаруживались обширные и глубокие незаживающие язвенно-некротические дефекты. Нарушения межтканевых и межклеточных взаимодействий в СО тонкой кишки сочеталось с резким снижением и даже полным отсутствием высокоспециализированных форм клеток, бокаловидных и клеток Панета, являющихся постмитотическими, и обретающими функциональные свойства после дифференцировки. Однако выраженные воспалительные изменения делают невозможным процесс их дифференцировки и стволовые клетки герминативных зон дифференцируются главным образом по пути

восполнения утраченных и в меньшей степени преобразуются в специализированные клетки за счёт потери контактов со стромальными элементами из-за отсутствия элективного по составу ЭЦМ. В результате длительно персистирующего воспалительного процесса и дезинтеграции ЭЦМ формируется порочный круг, способствующий хронизации процесса тканевых изменений.

Выявленные иные условия существования основных клеточных форм – клеток резидентов собственной пластинки СО и высокоспециализированных клеток, по-видимому, определяют дальнейшее нарастание клеточной и тканевой дезинтеграции с прогрессированием воспалительно-деструктивных процессов, следствием чего является ослабление регенераторного потенциала и структурно-функциональной устойчивости СО к внешним воздействиям.

Таким образом, проведённые морфологические исследования зон, окружающих тонкокишечный анастомоз с использованием 3-х видов швов во всех исследованных группах животных обнаружили сходные структурно-функциональные нарушения, проявляющиеся резким сокращением крипталого слоя с упрощением эпителиального пласта с заметным уменьшением высокоспециализированных бокаловидных экзокриноцитов и практически полным исчезновением клеток Панета. Это по-видимому определяет в дальнейшем низкий регенераторный потенциал и неблагоприятный характер течения заболевания.

Более глубокие проявления дисрегенерации в СО тонкой кишки отмечены у животных III группы, морфологические изменения которой

обусловлены не только высокой клеточной плотностью воспалительного инфильтрата с присутствием многочисленных нейтрофилов, но и минимальным содержанием клеток фибробластического ряда, создающих структурно-волоконный субстрат для перемещения и взаимодействия клеток по ЭЦМ. Активация же фибробластов, необходимая для

осуществления регенерации, возможна только в условиях минимального присутствия ПЯЛ в зоне воспаления. В результате этого происходит резкое ослабление взаимодействий между клеточными популяциями, делая невозможным адекватное протекание регенераторного процесса в зоне анастомоза СО тонкой кишки.

Заключение

Определяемый нами в большинстве исследованных случаев выраженный инфильтративно-деструктивный процесс в межкишечном соустье при реконструктивных операциях на тонком кишечнике во всех трёх исследованных группах животных выявил несостоятельность всех видов швов с некоторым (не очевидным) преимуществом использования непрерывного шва. Полагаем, что эта несостоятельность определяется не только типом используемого шва при операциях данного типа, но и обусловлена изначально существующей несостоятельностью иммунной системы новорождённых

(незрелой) и резко выраженным агрессивным воспалительным потенциалом, парализующим основные структурно-функциональные паттерны СО тонкой кишки в виде резкого сокращения высокоспециализированных клеток и клеток-резидентов, что несомненно затрудняет, а может быть и полностью блокирует успешное протекание репаративного процесса в зоне анастомоза, способствуя пролонгации и распространённости воспалительно-деструктивного процесса с образованием необратимых изменений в оперированном органе.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С. А. Железнов, Н. Ю. Широкова.

Сбор и обработка материала – С. А. Железнов, Н. Ю. Широкова.

Написание текста – Н. Ю. Широкова, С. А. Железнов, Э. Н. Федулова, А. И. Хавкин

Редактирование – Э. Н. Федулова, А. И. Хавкин

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A. S. Zheleznov, N. Yu. Shirokova.

Collected the data and performed the analysis – A. S. Zheleznov, N. Yu. Shirokova.

Wrote the paper – N. Yu. Shirokova, A. S. Zheleznov, E. N. Fedulova, A. I. Khavkin

Edited the manuscript – E. N. Fedulova, A. I. Khavkin

Литература | References

- Morozov D. A., Gorodkov S. Yu. Adapted anastomoses of the small intestine in newborns. *Pediatric surgery*. 2009;(2):23–28. (in Russ.)
Морозов Д. А., Городков С. Ю. Адаптированные анастомозы тонкой кишки у новорожденных. *Детская хирургия*. 2009;(2):23–28.
- Egorov V. I., Turusov R. A., Schastlivtsev I. A., Baranov A. O. Intestinal suture. Physical and mechanical aspects. Moscow. Vidar, 2004. (in Russ.)
Егоров В. И., Турусов Р. А., Счастливцев И. А., Баранов А. О. Кишечный шов. Физико-механические аспекты. Москва: Видар, 2004.
- Grunichev A. V., Khodasevich L. S., Khoroshilov N. M. Comparative characteristics of the regeneration of gastrointestinal anastomoses during their formation by various intestinal sutures. Proceedings of the II Congress of the Russian Society of Pathologists. Moscow. MDV Publ., 2006; (2):315–316. (in Russ.)
Груничев А. В., Ходасевич Л. С., Хорошилов Н. М. Сравнительная характеристика регенерации желудочно-кишечных анастомозов при их формировании различными кишечными швами. Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. Москва: МДВ, 2006; (2):315–316.
- Babaei H., Ahmadipour S. H., Mohamadimoghadam J., Mohsenzadeh A. The study of newborns with congenital gastrointestinal tract obstruction. *J Krishna Institute Med Sciences University*. 2014;2(13):10–16.
- Touloukian R. J. Antenatal intestinal adaptation with experimental jejunoileal atresia. *Hi. Ped. Serg.* 1978; 13(6):468–74. doi: 10.1016/s0022-3468(78)80307-8.
- Leslie A., Steele J. The interrupted serosubmucosal anastomosis – still the gold standard. *Colorectal Dis.* 2003;5 (4):362–6. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00460.x.
- Holland-Cunz S., Chmelnik M., Roll M., Gunther P., Schafer Karl Herbert. The clipped intestinal non-perforating anastomosis of small bowel: a new technique. *Pediatr Surgery Int.* 2007;23(1): 87–93. doi: 10.1007/s00383-006-1803-8.
- Varfolomeev AR. Study of reparative processes in intestinal anastomoses. *Pediatric surgery*. 2002;(3):44–45. (in Russ.)
Варфоломеев А. Р. Изучение репаративных процессов при кишечных анастомозах. *Детская хирургия*. 2002;(3):44–45.
- Chirdan L. B., Uba A. F., Pam S. D. Intestinal atresia: management problems in a developing country. *Pediatric Surgery International*. 2004;20(11–12):834–7. doi: 10.1007/s00383-004-1152-4.

10. Lorimier A. A., Harrison M. R. Intestinal plication in the treatment of atresia. *J. Ped. Surg.* 1983; 18(6):734–7. doi: 10.1016/s0022-3468(83)80014-1.
11. Gorskiy V. A., Agapov M. A., Klimov A. E., Andreev S. S. The problem of the consistency of the intestinal suture. *Practical medicine.* 2014; 5 (81):33–38. (in Russ.)
Горский В. А., Агапов М. А., Климов А. Е., Андреев С. С. Проблема состоятельности кишечного шва. *Практическая медицина.* 2014;5(81):33–38.
12. Adams S. D., Stanton M. P. Malrotation and intestinal atresias. *Early Hum Dev.* 2014 Dec;90(12):921–5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.
13. Glabella G. The cross-ply arrangement of collagen fibers in the submucosa of the mammalian small intestine. *Cell tissue Res.* 1987; 248(3):491–7. doi: 10.1007/BF00216474.
14. Shurkalin B. K., Gorskiy V. A., Agapov M. A., Titkov B. E., Azimov R. Kh., Sologubov V. V. Rationale for the use of fibrin-collagen substance with introduced antibacterial drugs to increase the reliability of the intestinal suture. *Surgeon.* 2011;(3):27–36. (in Russ.)
Шуркалин Б. К., Горский В. А., Агапов М. А., Титков Б. Е., Азимов Р. Х., Сологубов В. В. Обоснование использования фибрин-коллагеновой субстанции с внесёнными антибактериальными препаратами для повышения надёжности кишечного шва. *Хирург.* 2011; (3):27–36.
15. Peterson L. W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):141–53. doi: 10.1038/nri3608.
16. Johansson M. E., Sjöval I H., Hansson G. C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):352–61. doi: 10.1038/rgastro.2013.35.
17. Bevins C. L., Salzman N. H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(5):356–8. doi: 10.1038/nrmicro2546.
18. Potekhin P. P., Pletneva N. B., Shirokova N. Yu., Sokolova I. L., Kuznetsova T. A., Galova E. A. A method for assessing the state of regeneration in the mucous membrane of the small intestine. Patent for invention No 2267999 dated January 20, 2006. (in Russ.)
Потехин П. П., Плетнева Н. Б., Широкова Н. Ю., Соколова И. Л., Кузнецова Т. А., Галова Е. А. «Способ оценки состояния регенерации в слизистой оболочке тонкой кишки». Патент на изобретение No 2267999 от 20 января 2006 г.
19. Lueschow S. R., Stumphy J., Gong H., Kern S. L., Elgin T. G., Underwood M. A. et al. Loss of murine Paneth cell function alters the immature intestinal microbiome and mimics changes seen in neonatal necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2018 Oct 1;13(10): e0204967. doi: 10.1371/journal.pone.0204967.
20. Clevers H. C., Bevins C. L. Paneth cells: Maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:289–311. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744
21. Potekhin P. P., Pereslegina I. A., Shirokova N. Yu., Sokolova I. L., Saralov S. N., Zhukova E. A., Artyomova A. V. Method for predicting the course of peptic ulcer disease in children. Patent for invention No. 2162600, dated 27.01.2001. (in Russ.)
Потехин П. П., Переслегина И. А., Широкова Н. Ю., Соколова И. Л., Саралов С. Н., Жукова Е. А., Артёмова А. В. «Способ прогнозирования течения язвенной болезни у детей». Патент на изобретение № 2162600, от 27.01.2001 г.

К статье

Морфологические особенности пограничных с анастомозом зон при хирургической коррекции врожденной тонкокишечной непроходимости (экспериментальное исследование) (стр. 157–164)

To article

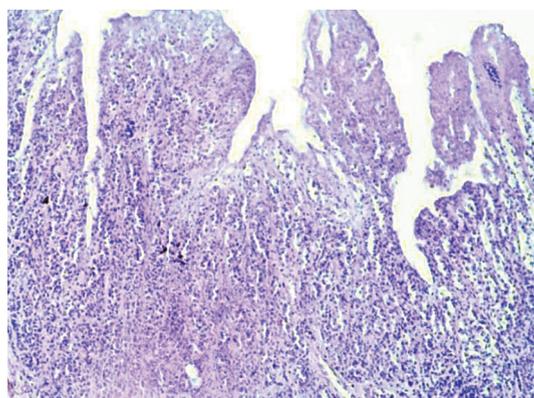
Morphological features of bordering zones with anastomosis during surgical correction of congenital intestinal obstruction (experimental study) (p. 157–164)

Рисунок 1.

Figure 1.

Рисунок 2.

Figure 1.

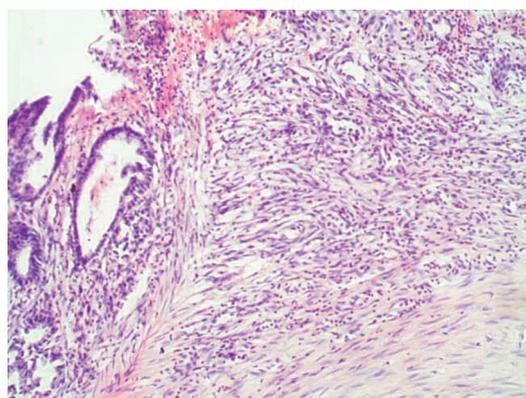


Погибающие ворсинки с резко выраженной нейтрофильной инфильтрацией.

Окраска гематоксилином и эозином, 4×10

Dying villi with pronounced neutrophilic infiltration.

H&E stain, 4×10



Вновь образованные крипты с упрощенным эпителием зоны, окружающей анастомоз.

Окраска гематоксилином и эозином, 4×10

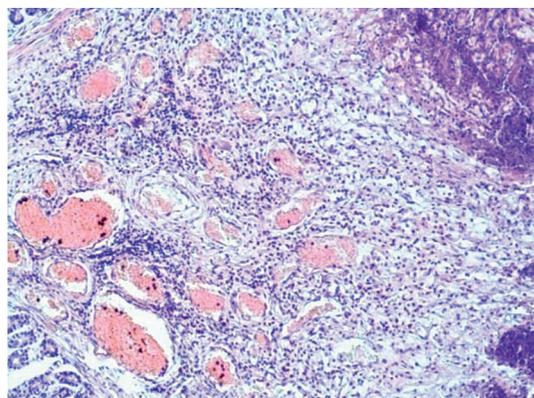
H&E stain, 4×10

Рисунок 3.

Figure 3.

Рисунок 4.

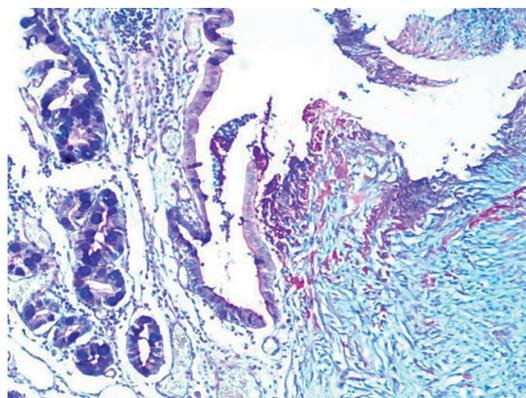
Figure 3.



Подслизистая основа с выраженной лимфоплазматической инфильтрацией с большим числом нейтрофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, 10×10

The submucosa with a pronounced lymphoplasmacytic infiltration with a large number of neutrophilic leukocytes.

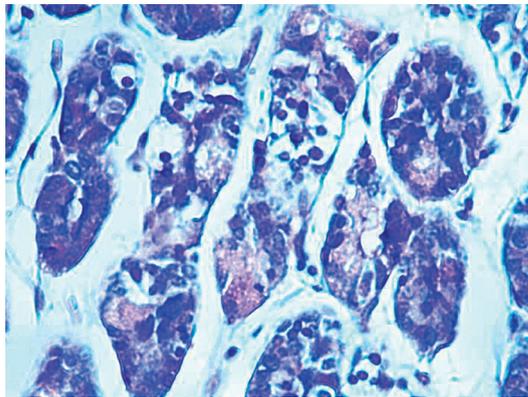
H&E stain, 10×10



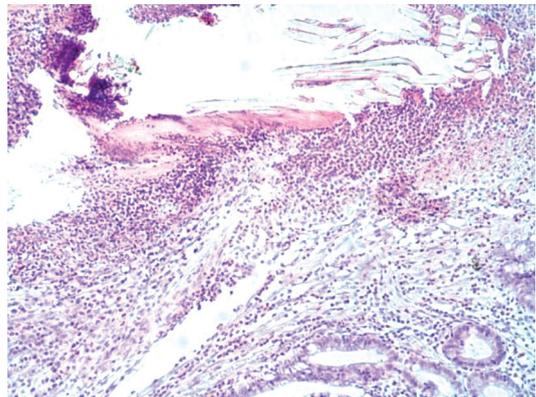
СО тонкой кишки, граничащая зона с анастомозированным участком, содержащая криптальный слой с высокоспециализированными клетками. Окраска альциановым синим и реактивом Шиффа, 10×10

SM of the small intestine, bordering the area with an anastomotic area, containing a cryptic layer with highly specialized cells. Staining with alcian blue and Schiff's reagent, 10×10

Рисунок 5.
Figure 4.
Рисунок 6.
Figure 6.

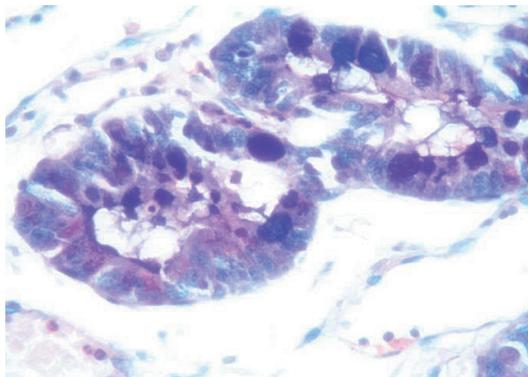


Клетки Панета, расположенные в дне крипт. Окраска альциановым синим и реактивом Шиффа, 40×10
Paneth cells located in the bottom of the crypts. Staining with alcian blue and Schiff's reagent, 40×10

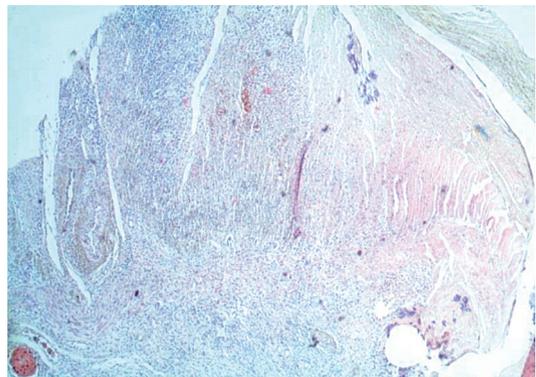


Фрагмент СО тонкой кишки, граничащий с анастомозированным участком, содержащим криптальный слой с высокоспециализированными клетками. Окраска гематоксилином и эозином, 4×10
Fragment of small intestine mucosa adjoining an anastomotic area containing a cryptic layer with highly specialized cells. H&E stain 4×10

Рисунок 7.
Figure 7.
Рисунок 8.
Figure 8.

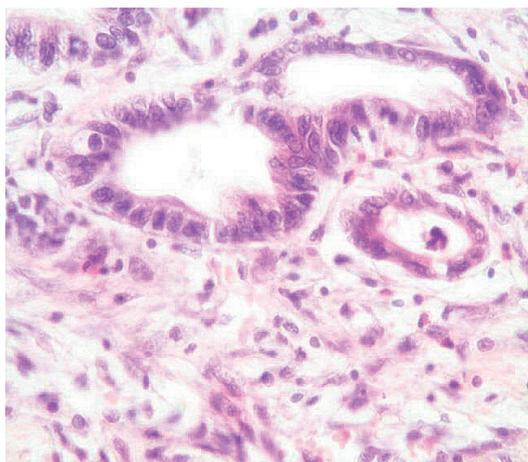


Крипты зоны, окружающей анастомоз с наличием небольшого числа бокаловидных клеток и клеток Панета. Окраска альциановым синим в сочетании с реактивом Шиффа, 10×40
Staining with alcian blue and Schiff's reagent, 40×10



Тотальное язвенно-некротическое поражение всех слоев кишечной стенки с наличием микробов. Окраска гематоксилином и эозином, 4×10
Total ulcerative-necrotic lesion of all layers of the intestinal wall with the presence of microbes. H&E stain, 4×10

Рисунок 9.
Figure 9.



Двухкамерные крипты с упрощенным эпителием, лишенным высокоспециализированных клеток, «крипт-абсцесс» зоны, окружающей анастомоз. Окраска гематоксилином и эозином, 10×10
H&E stain, 4×10