

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-24-32>



Мониторинг метаболизма в стенке толстой кишки после повреждения грудного отдела спинного мозга (экспериментальное исследование)

Балеев М.С.¹, Киселева Е.Б.¹, Бедерина Е.Л.¹, Логинова М.М.¹,
Ширманова М.В.¹, Фраерман А.П.², Щеславский В.И.¹, Гладкова Н.Д.¹,
Рябков М.Г.¹

¹НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий. ФГБУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия)

²ГБУЗ Нижегородской области «ГКБ №39», Нижегородский городской нейрохирургический центр имени профессора А.П. Фраермана (Московское ш., д. 144, г. Нижний Новгород, 603028, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: изучить динамику метаболических процессов в тканях толстой кишки в остром периоде спинальной травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: эксперимент проводился на лабораторных животных — крысах линии Wistar ($n = 20$). Спинальную травму моделировали полным пересечением спинного мозга на уровне Th_5-Th_6 позвонков. Оценку метаболических изменений в кишечной стенке проводили до травмы, через 3 и 24 часа после пересечения спинного мозга. Метаболизм оценивали *in vivo* с помощью технологии флуоресцентного времени-разрешенного макроимиджинга (макроFLIM) по автофлуоресценции в спектральном канале метаболического кофактора НАД(Ф)Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ: зафиксировано статистически значимое ($p = 0,041$) повышение среднего времени жизни флуоресценции (τ_m) на 12% и времени жизни длинной компоненты (τ_2) кофактора НАД(Ф)Н на 13% ($p = 0,008$) через 24 часа после травмы. Наблюдаемые с помощью FLIM изменения указывают на рост интенсивности метаболизма в стенке толстой кишки в остром периоде спинальной травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: впервые в эксперименте *in vivo* показано, что острый период спинальной травмы сопровождается увеличением метаболической активности в тканях толстой кишки. Выявленные закономерности подтверждают значимость роли толстой кишки в компенсаторных реакциях на спинальную травму, открывают новые возможности терапии в остром периоде травмы спинного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: травма позвоночника, автофлуоресценция, FLIM, метаболизм, толстая кишка

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

БЛАГОДАРНОСТЬ: Работа выполнена при поддержке РНФ, проект № 19-75-10096

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Балеев М.С., Киселева Е.Б., Бедерина Е.Л., Логинова М.М., Ширманова М.В., Фраерман А.П., Щеславский В.И., Гладкова Н.Д., Рябков М.Г. Мониторинг метаболизма в стенке толстой кишки после повреждения грудного отдела спинного мозга (экспериментальное исследование). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 4, с. 24–32. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-24-32>

Metabolism in the large intestine wall after injury of the thoracic spinal cord (experimental study)

Mikhail S. Baleev¹, Elena B. Kiseleva¹, Evgenia L. Bederina¹,
Maria M. Loginova¹, Marina V. Shirmanova¹, Alexander P. Fraerman²,
Vladislav I. Scheslavsky¹, Natalya D. Gladkova¹, Maxim G. Ryabkov¹

¹Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University (10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia)

²GBUZ NO "City clinical hospital No. 39", Nizhny Novgorod City Neurosurgical Center named after Professor A.P. Fraerman (144 Moscow highway, Nizhny Novgorod, 603028, Russia)

ABSTRACT AIM: to assess metabolic processes in the serous layer of the large intestine in the acute period of spinal injury. MATERIALS AND METHODS: the experiment was carried out on laboratory animals — Wistar rats ($n = 20$). Spinal

injury was simulated by complete transection of the spinal cord at the level of Th5-Th6 vertebrae. Metabolic changes in the intestinal wall were assessed before injury, 3 and 24 hours after spinal cord transection. Metabolism was assessed in vivo using fluorescence time-resolved macroimaging technology (macroFLIM) by autofluorescence in the spectral channel of the metabolic cofactor NAD(P)H.

RESULTS: a significant ($p = 0.041$) increase in the mean fluorescence lifetime (τ_m) by 12% and the lifetime of the long component (τ_2) of the NAD(P)H cofactor by 13% ($p = 0.008$) was detected 24 hours after injury. MacroFLIM showed an increase in the intensity of metabolism in the large intestine wall.

CONCLUSION: for the first time in an in vivo experiment, it has been shown that the acute period of spinal injury is accompanied by an increase in metabolic activity in the tissues of the large intestine. The revealed phenomenon confirms the role of the large intestine in compensatory reactions to spinal injury and open up new possibilities for therapy in the acute period of spinal cord injury.

KEYWORDS: spinal injury, autofluorescence, FLIM, metabolism, colon

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

ACKNOWLEDGEMENT: the work was supported by the Russian Science Foundation, project no. 19-75-10096

FOR CITATION: Baleev M.S., Kiseleva E.B., Bederina E.L., Loginova M.M., Shirmanova M.V., Fraerman A.P., Shcheslavskiy V.I., Gladkova N.D., Ryabkov M.G. Metabolism in the large intestine wall after injury of the thoracic spinal cord (experimental study). *Koloproktologia*. 2023;22(4):24–32. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-24-32>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Балеев Михаил Сергеевич, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, ул. Медицинская, д. 1, Нижний Новгород, 603081, Россия; тел.: +7 (960) 199-69-78; e-mail: baleev_ms@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Baleev Mikhail Sergeevich, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Federal State Budgetary Institution "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Meditsinskaya st., 1, Nizhny Novgorod, 603081, Russia; tel.: +7 (960) 199-69-78; e-mail: baleev_ms@mail.ru

Дата поступления — 21.06.2023

Received — 21.06.2023

После доработки — 07.09.2023

Revised — 07.09.2023

Принято к публикации — 09.11.2023

Accepted for publication — 09.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Изучение функции толстой кишки как органа — мультидисциплинарная задача, актуальная для многих отраслей современной хирургии. Интерес фундаментальных исследователей и хирургов к толстой кишке обусловлен важной ролью этого органа в патогенезе и компенсаторных реакциях при целом ряде повреждений и заболеваний. Особое внимание вызывают метаболические процессы в просвете и в стенке кишки при патологии, первичный очаг которой локализован за пределами пищеварительного тракта [1,2]. Травматическая болезнь спинного мозга (ТБСМ) — тяжелое состояние, прогноз которого во многом определяется степенью нарушений и компенсаторными возможностями кишечника [3,4]. Значимые патогенетические звенья в развитии ТБСМ, как предполагается, ассоциированы с нарушением функции толстой кишки. Атипичная клиническая картина тяжелых абдоминальных осложнений у пациентов со спинальной травмой обусловлена состоянием толстой кишки [5]. Целенаправленное терапевтическое воздействие на обменные процессы в толстой кишке может улучшить прогноз пациента со спинальной травмой [6–8]. Известно, что толстокишечная недостаточность является причиной дисбаланса минеральных веществ, электролитов, аминокислот, нарушения микробиома кишки и как результат:

развитие хронической эндотоксемии с распространением воспалительных процессов на другие органы и системы [9].

Метаболизм в толстой кишке изучен достаточно глубоко, прежде всего, на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях при колоректальном раке. Группой исследователей (Ширманова М.В. и соавт.) изучена взаимосвязь метаболизма и микровязкости цитоплазматической мембраны клеток колоректального рака при химиотерапии [10]. Борисов А.В. доказал роль времен жизни экзосом в дифференциальной диагностике колоректального рака [11]. Лукина М.М. с соавторами показали возможность оценки метаболизма опухолей колоректального рака в образцах тканей с использованием время-разрешенного флуоресцентного НАД(Ф)Н и их корреляцию с НАД(Ф)Н прижизненно изученными опухолями [12]. Научная работа Alba Alfonso-Garcí с соавт. демонстрирует важность методики FLIM при внутрископических исследованиях толстой кишки. Диагностическая оценка метаболизма ее слизистой оболочки при колоноскопии позволяет отслеживать динамику воспалительных заболеваний в ответ на медикаментозное лечение [13]. Таким образом, современные диагностические технологии, и, прежде всего, средства *in vivo* биоимиджинга, позволяют объективно оценить структурные и функциональные изменения в стенке кишечника [14].

Вместе с тем, клинически важный вопрос о специфике метаболизма в стенке толстой кишки после травмы спинного мозга пока изучен неглубоко. Известны общие принципы дисбаланса микробиоты желудочно-кишечного тракта в ответ на травму органов центральной нервной системы, которая является причиной нарушения всасывания различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов [15,16]. Важно, что для ряда фармакологических препаратов оптимальны пероральный и ректальный пути введения: при их использовании возрастает биодоступность действующего вещества и клинический эффект [17,18]. При этом состояние энергетического метаболизма в стенке кишки, вероятно, играет значимую роль в эффективности лекарственной терапии [19]. Таким образом, до настоящего времени сохраняется дефицит знаний о метаболических процессах, происходящих в тканях стенки толстой кишки после ее острой денервации. В существенной мере ситуация обусловлена отсутствием исследовательского оборудования, позволяющего дать объективную оценку метаболическим нарушениям в стенке кишки после травмы спинного мозга.

Возможность мониторинга метаболических процессов *in vivo* появилась с развитием технологии неинвазивного анализа метаболических кофакторов в живых клетках, а именно — с внедрением в исследовательскую практику флуоресцентного время-разрешенного имиджинга (fluorescence lifetime imaging, FLIM) [20,21]. Технология продемонстрировала высокую эффективность в изучении метаболических процессов в различных тканях. FLIM способен фиксировать изменения в балансе гликолитического и окислительного метаболизма клеток на основе регистрации автофлуоресценции кофакторов дегидрогеназ — восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (фосфата) НАД(Ф)Н и окисленного флавиаленин динуклеотида ФАД. Из них показатели затухания флуоресценции НАД(Ф)Н имеют более простую и однозначную интерпретацию — свободная форма НАД(Ф)Н, имеющая короткое время жизни флуоресценции (~0.45 нс), ассоциирована с гликолизом, а связанная форма с более длинным временем жизни (~2–3 нс) ассоциирована с митохондриальным дыханием. Помимо метаболических кофакторов, вклад в автофлуоресценцию тканей могут вносить белки коллаген и эластин, которые меняют свою структуру при каталитическом дисбалансе обмена веществ. Преимущество FLIM-макроимиджинга перед двухфотонной FLIM микроскопией состоит в возможности быстрого обследования достаточно крупных областей тканей, что представляет интерес для дальнейшего использования данного метода в клинике [22,23]. Потенциально, комплексная объективная

диагностика указанных метаболитов и белков может стать оптимальным способом оценки интенсивности метаболизма в тканях кишечной стенки.

Таким образом, для проверки гипотезы о триггерном механизме толстокишечной недостаточности в остром периоде ТБСМ целесообразно использование диагностической технологии FLIM. Несмотря на высокую клиническую значимость темы, ранее подобные исследования в России и в мире не проводились.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику метаболических процессов в тканях толстой кишки в остром периоде спинальной травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика групп животных, этапы эксперимента

Эксперимент проведен на лабораторных животных — крысах линии Wistar (самцы, массой от 230 до 285 г., $n = 20$). Содержание животных в сертифицированном виварии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Исследовательская работа проводилась в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», и отвечала требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол № 17 от 11.10.2019. Оперативные вмешательства в ходе эксперимента проводили под общим обезболиванием смесью растворов 3,5% тилетамина гидрохлорида, золазепама и 2% ксилазина гидрохлорида (в объеме, пропорциональном массе тела), которые вводили внутривенно.

Всем животным моделировали спинальную травму, после чего исследовали метаболизм в стенке толстой кишки.

На первом этапе эксперимента животным под общим обезболиванием проводили срединную лапаротомию длиной 4 см. Для исследования выбирали и вводили в рану участок толстой кишки длиной 4 см. Регистрацию автофлуоресценции тканей проводили со стороны серозной оболочки толстой кишки до травмы, которую принимали за норму.

Моделирование спинальной травмы проводили полным пересечением спинного мозга на уровне Th₅-Th₆ позвонков [24] (Рис. 1а).

Животные были разделены на 2 группы. В первой подгруппе животных ($n = 10$) исследование проводили до травмы и спустя три часа. После чего кишка забиралась для гистологического исследования. У второй подгруппы животных ($n = 10$) проводили метаболическое исследование кишечной стенки через 24 часа после травмы с последующим забором гистологического материала. Подобное разделение на группы связано с задачей оценки изменения метаболизма и его морфологических проявлений в разные временные промежутки после нанесения травмы (Рис. 1).

FLIM — исследование толстой кишки

Показатели метаболизма регистрировали до спинальной травмы, через 3 и 24 часа после нее. Изменение метаболических процессов регистрировали *in vivo* в спектральном канале кофактора никотинамидаденин динуклеотида НАД(Ф)Н. Использован оригинальный двухканальный конфокальный FLIM/PLIM макросканер (Becker&Hickl, Германия) с однофотонным возбуждением флуоресценции с помощью пикосекундных лазеров (Рис. 1 в) [22]. Макросканер позволяет получать флуоресцентные время-разрешенные изображения с поля зрения размером до 16×16 мм

с пространственным разрешением до 15 мкм [23]. Регистрация времени жизни флуоресценции осуществлялась по принципу время-коррелированного счета одиночных фотонов TCSPC. Флуоресценцию возбуждали с помощью пикосекундного лазера на длине волны 375 нм, детектировали в диапазоне 435–485 нм. Для сканирования объект помещался под объектив макросканера (Рис. 1б), позиционировался, осуществлялась ручная фокусировка с учетом нужной области интереса.

Анализ данных FLIM проводили в программе SPCImage 9.87 (Becker&Hickl, Германия). Кривые затухания флуоресценции аппроксимировали биэкспоненциальной моделью (χ^2 0.8–1.2). В ходе работы были проанализированы следующие параметры затухания эндогенной флуоресценции ткани кишки: средне-взвешенное время жизни (τ_m), времена жизни флуоресценции короткой и длинной компонент (τ_1 и τ_2) [10,20]. Короткая компонента соответствует свободной форме НАД(Ф)Н, ее длинная компонента — связанному с белками НАД(Ф)Н. Для расчетов на каждом изображении выделяли по 2–3 зоны интереса, исключая области с артефактами (Рис. 2).

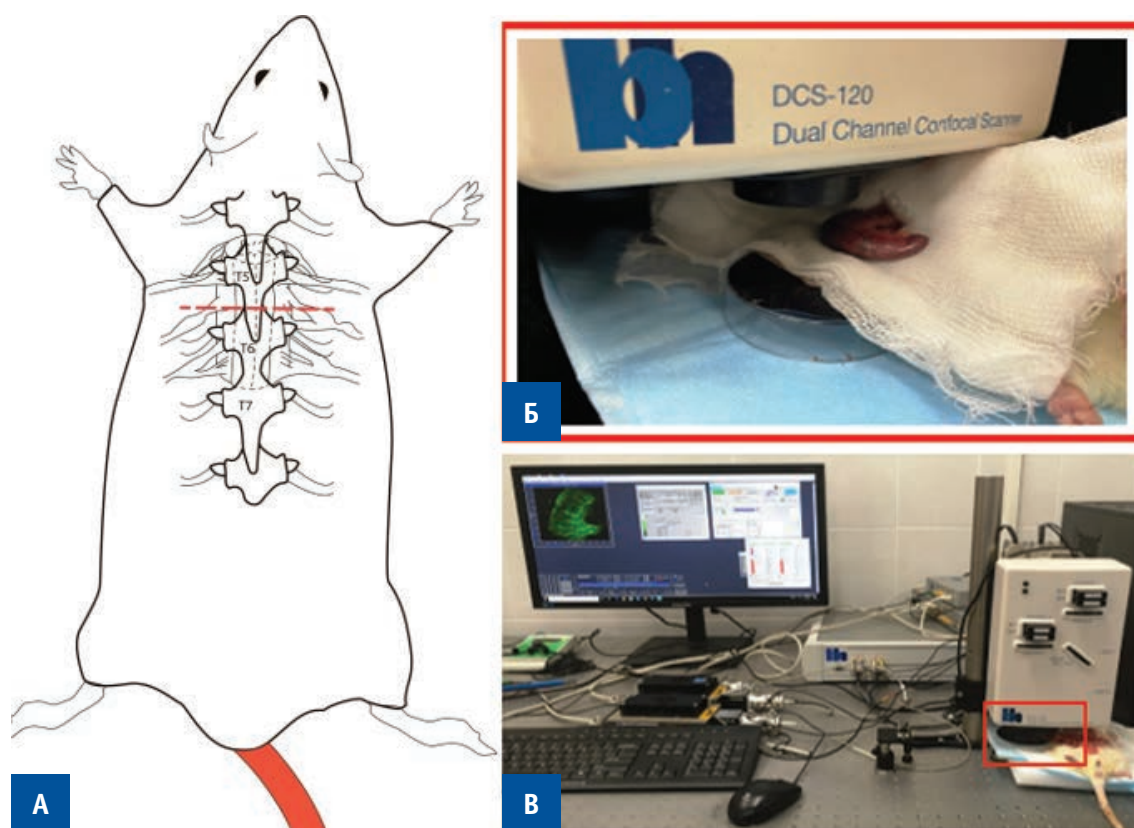


Рисунок 1. А — схема нанесения спинальной травмы; Б — FLIM-макросканер и проведение регистрации эндогенной флуоресценции с поверхности толстой кишки крысы *in vivo* (увеличенный фрагмент изображения); В — установка FLIM-макросканера в работе.

Figure 1. А — scheme of spinal injury; Б — FLIM macroscanner and registration of endogenous fluorescence from the surface of the rat colon *in vivo* (enlarged image fragment); В — installation of the FLIM macroscanner in operation.

Результаты расчетов представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$.

Гистологическое исследование

После флуоресцентной визуализации исследуемые участки кишки экспериментальных животных забирали на патоморфологическое исследование. В первой группе — спустя 3 часа, во второй группе — по истечении 24 часов. В обеих группах животных образцы тканей фиксировали в 10% формалине и затем отправляли на стандартную гистологическую обработку с последующим заключением их в парафиновые блоки (*HistoStar, Thermo Scientific, Уолтем, Массачусетс, США*). Серийные гистологические срезы толщиной 4–6 микрон (*микротом Microm HM 325, Thermo Scientific*) окрашивали гематоксилином (*BioVitrum, Россия*) и эозином (*Abcam, UK*). Полученные результаты оценивал независимый гистопатолог.

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics. 20. Оценку статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку проводили по критерию Вилкоксона для непараметрических выборок. Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_2]$, где Me — медиана, Q_1 — нижний квартиль, Q_2 — верхний квартиль, n — объем анализируемой подгруппы, p — величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопическая картина состояния толстой кишки после спинальной травмы

Сразу после травмы и по истечению трех часов в первой группе животных визуально никаких патологических изменений со стороны кишки не наблюдалось. Однако во второй группе животных к исходу 24 часов после травмы спинного мозга кишка была паретична с явно тусклой серозной оболочкой (Рис. 3).

Метаболизм в стенке толстой кишки по данным FLIM

Методом FLIM было установлено, что в норме значение средне-взвешенного времени жизни (τ_m) в тканях серозной оболочки толстой кишки равно 1,25 [1,24; 2,08] нс. Спустя 3 часа после травмы данный показатель статистически не изменился и составил 1,34 [1,16; 1,48] нс ($p = 0,561$), и лишь по истечению 24 часов после повреждения спинного мозга параметр τ_m статистически значимо ($p = 0,041$) снизился до 1,42 [1,32; 1,59] нс. Значения короткого τ_1 и длинного τ_2 времени жизни до травмы составляли 0,48 [0,40; 0,54] нс и 4,0 [2,79; 5,26] нс. При этом короткое время жизни оставалось неизменным в течение всего времени наблюдения после нанесения травмы, что соответствует представлениям о стабильности свободной формы НАД(Ф)Н в условиях клеточного микроокружения [20,23]. Время жизни длинной

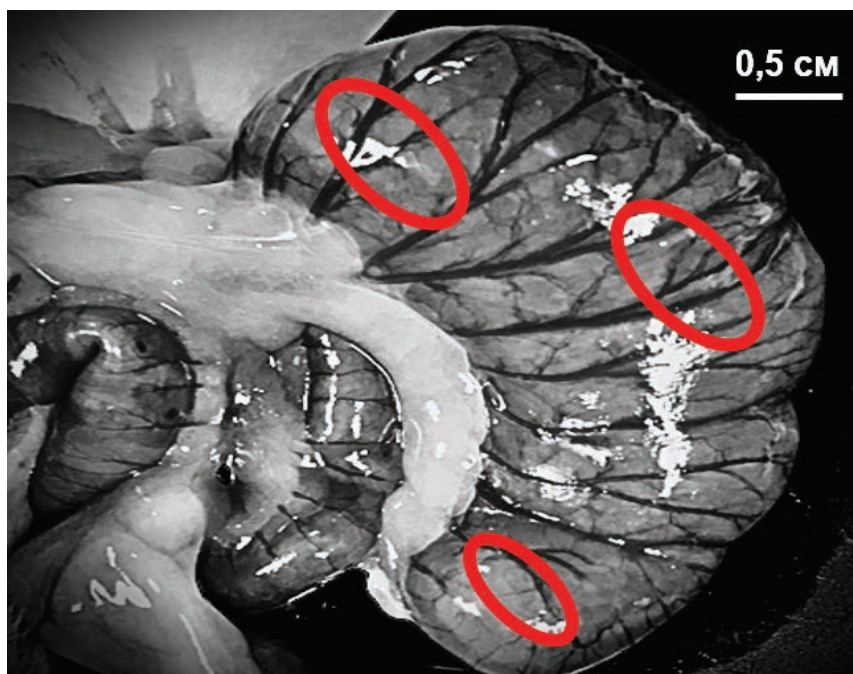


Рисунок 2. Пример выделения областей интереса на FLIM изображений толстой кишки крысы со стороны серозной оболочки для расчета параметров затухания эндогенной флуоресценции

Figure 2. An example of the selection of regions of interest on FLIM images of the rat colon from the side of the serosa to calculate the parameters of endogenous fluorescence decay

Таблица 1. Параметры времени жизни автофлуоресценции, рассчитанные для серозной оболочки толстой кишки
Table 1. Autofluorescence lifetime parameters calculated for the serous membrane of the colon

Параметр	Норма (до травмы)	Через 3 часа после травмы		Через 24 часа после травмы	
	Me [Q1; Q2]	Me [Q1; Q2]	p^*	Me [Q1; Q2]	p^*
τ_m (нс)	1,25 [0,98; 1,51]	1,34 [1,16; 1,48]	0,561	1,42 [1,32; 1,59]	0,041
τ_1 (нс)	0,48 [0,40; 0,54]	0,49 [0,46; 0,51]	0,876	0,56 [0,51; 0,62]	0,078
τ_2 (нс)	4,0 [2,79; 5,26]	4,52 [3,85; 5,0]	0,673	4,59 [4,1; 6,11]	0,008

Примечание: * — критерий Вилкоксона, сравнение данной группы с группой «норма»

компоненты через 24 часа после травмы увеличилось до 4,59 [4,1; 6,11] нс ($p = 0,008$) (Табл. 1).

Гистологическая картина структуры толстой кишки после спинальной травмы

Сравнение морфометрических данных в обеих группах показало, что при трехчасовом временном промежутке явных изменений со стороны кишечной стенки не было. Только в 1 препарате наблюдалось единичное слабовыраженное воспаление в серозной оболочке и подслизистой основе. Через 24 часа во всех оболочках толстой кишки зафиксированы изменения: в серозной оболочке и подслизистой основе наблюдалось умеренное воспаление, распространенный отек во всех слоях кишечной стенки с признаками острых дисциркуляторных расстройств, полнокровием; выявлено истончение слизистой оболочки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о том, что острый период травмы спинного мозга сопровождается повышением интенсивности и эффективности метаболических процессов в стенке толстой кишки. Вероятно, установленную закономерность необходимо трактовать как компенсаторную реакцию. Известно, что острое нарушение спинномозговых структур сопровождается явлениями спинального шока и, как следствие, нарушением перфузии в тканях кишки с одной стороны и ее парезом в ответ на нарушение иннервации с другой, должно было бы повлечь за собой снижение метаболической активности на фоне возникшей ишемии [25]. Обнаруженные нами закономерности метаболических процессов в первые часы после спинальной

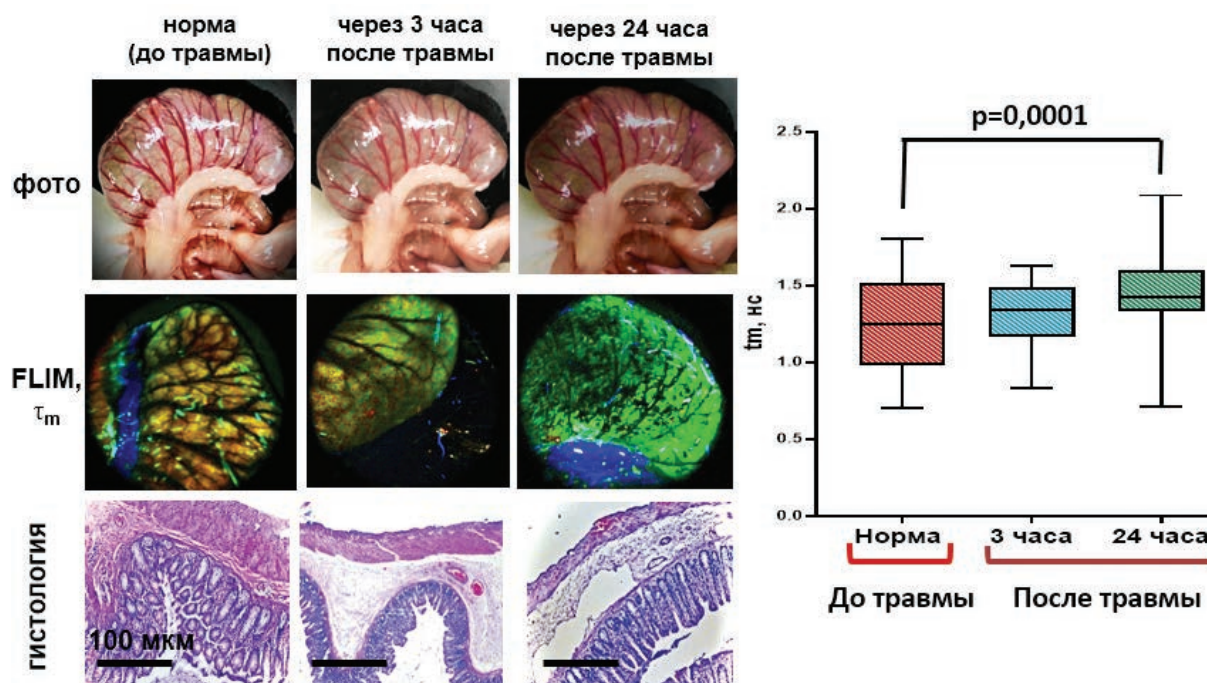


Рисунок 3. Макро-фото, макро-FLIM и гистология кишки крыс со стороны серозной оболочки в разный период после нанесения спинальной травмы: макро-фото; FLIM-изображения, параметр τ_m в серозной оболочке толстой кишки; диаграмма сравнения параметра τ_m в исследуемых группах; гистологические изображения, окраска гематоксилином и эозином

Figure 3. Macro-photo, macro-FLIM and histology of the intestine of rats from the serosa in different periods after spinal injury: macro-photo; FLIM images, τ_m parameter in the serosa of the large intestine; comparison diagram of the parameter τ_m in the studied groups; histological images, stained with hematoxylin and eosin

травмы в целом не противоречат полученным ранее данным. Компенсаторные реакции в толстой кишке, развивающиеся после спинальной травмы, реализуются через механизмы нейро-гуморальной регуляции, изменения в которой непосредственно связаны с энергетическим обменом. Исследования нейромышечной передачи в толстой кишке после спинальной травмы, проведенные группой White A.R. [26], выявили, что в течение 3–21 суток после травмы АТФ-опосредованные тормозные нейросинаптические связи (IJP) остаются наиболее функционально активными, несмотря на снижения активности холинергических возбуждающих нейросвязей и нитергические потенциалы медленных тормозных соединений. Экспрессия фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) значительно снижаются в проксимальном и дистальном отделах толстой кишки крыс после травмы спинного мозга [27].

Многочисленные исследования подтвердили, что устранение осложнений со стороны кишечника не менее важно для качества жизни пациентов со спинальной травмой, чем восстановление двигательной активности [28]. Восстановление посттравматического контроля движений вызывает большой интерес, однако ежедневная необходимость опорожнения кишечника и мочевого пузыря и проблемы, связанные с нарушением этих функций, остаются критически недоисследованными [29,30]. Полученные нами результаты открывают новые возможности использования изменения метаболизма толстой кишки для разработки алгоритмов лечения пациентов со спинальной травмой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые с помощью современного оптического метода макро-FLIM *in vivo* проведено исследование динамики метаболических изменений в тканях толстой кишки при спинальной травме в эксперименте на животных. Показано, что ТБСМ в остром периоде сопровождается усилением метаболических процессов в серозной оболочке кишечной стенки через 24 часа после полного пересечения спинномозговых структур на уровне Th₅-Th₆ позвонков. Выраженность указанных процессов прогрессирует к 24 часам после травмы. Полученные данные указывают на то, что ранний период травматической денервации толстой кишки характеризуется: увеличением времени жизни флуоресценции НАД (Ф)Н, связанного с белками на 12%, усилением энергетического обмена в стенке толстой кишки, что дает право на активную внутрикишечную терапию в остром периоде

ТБСМ, которая позволит не допустить развития ряда патологических процессов, запущенных вследствие нарушения нейрогенной проводимости толстой кишки в отдаленном периоде травмы. Установленные патофизиологические явления в виде ускоренных метаболических процессов могут служить основой для оптимизации ранней терапии в остром периоде спинальной травмы. Высокая активность энергетического обмена в толстой кишке позволяет рассчитывать на успех применения препаратов, активно всасывающихся в просвете толстой кишки, при этом снизить потерю воды, электролитов, минералов, витаминов, сохранить ферментацию короткоцепочечных жирных кислот, что в отдаленном периоде травматической болезни спинного мозга позволит сократить частоту общехирургических осложнений у данной когорты пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование: Балеев М.С., Киселева Е.Б., Рябков М.Г.

Сбор материала, анализ полученных данных: Бедерина Е.Л., Логинова М.М.

Редактирование: Ширманова М.В., Фраерман А.П., Щеславский В.И., Гладкова Н.Д.

AUTHORS CONTRIBUTION

Development of the concept and design of the study, collection of material, statistical data processing, analysis of the obtained data, preparation of the text, editing: Mikhail S. Baleev, Elena B. Kiseleva, Maxim G. Ryabkov

Collection of material, analysis of the data obtained: Evgenia L. Bederina, Maria M. Loginova

Editing: Marina V. Shirmanova, Alexander P. Fraerman, Vladislav I. Scheslavsky, Natalya D. Gladkova

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Балеев Михаил Сергеевич — к.м.н., врач-хирург, SPIN-код: 4261-2052; ORCID: 0000-0001-6943-9757

Киселева Елена Борисовна — к.б.н., старший научный сотрудник; ORCID: 0000-0003-4769-417X

Бедерина Евгения Львовна — врач-патологоанатом; ORCID: 0000-0001-5368-8396

Логинова Мария Максимовна — младший научный сотрудник; ORCID: 0000-0002-5158-7089

Ширманова Марина Вадимовна — к.б.н., заместитель директора по науке, заведующий научной лабораторией, лауреат премии президента в области науки и инноваций для молодых учёных; ORCID: 0000-0002-3207-7227

Фраерман Александр Петрович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Государственной премии России, консультант Нижегородского нейрохирургического центра имени А.П. Фраермана; ORCID: 0000-0003-3486-6124

Щеславский Владислав Игоревич — доктор философии (PhD), заведующий научной лабораторией, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет; ORCID: 0000-0003-3253-8211

Гладкова Наталья Дорофеевна — д.м.н., профессор, заведующий научной лабораторией, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет; ORCID: 0000-0002-8386-7157

Рябков Максим Георгиевич — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет; ORCID: 0000-0002-9555-190X

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Mikhail S. Baleev — 0000-0001-6943-9757

Elena B. Kiseleva — 0000-0003-4769-417X

Marina V. Shirmanova — 0000-0002-3207-7227

Alexander P. Fraerman — 0000-0003-3486-6124

Vladislav I. Scheslavsky — 0000-0003-3253-8211

Natalya D. Gladkova — 0000-0002-8386-7157

Maxim G. Ryabkov — 0000-0002-9555-190X

ЛИТЕРАТУРА

1. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*. 2021;13(4):1254–1261. doi: [10.3390/nu13041254](https://doi.org/10.3390/nu13041254)
2. Funk MC, Zhou J, Boutros M. Ageing, metabolism and the intestine. *EMBO Rep*. 2020;21(7):11203–11209. doi: [10.15252/embr.202050047](https://doi.org/10.15252/embr.202050047)
3. Zhu Y, Cheng J, Yin J, et al. Effects of sacral nerve electrical stimulation on 5-HT and 5-HT3AR/5-HT4R levels in the colon and sacral cord of acute spinal cord injury rat models. *Mol Med Rep*. 2020;22(2):763–773. doi: [10.3892/mmr.2020.11148](https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11148)
4. Wulf MJ, Tom VJ. Consequences of spinal cord injury on the sympathetic nervous system. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:239–253. doi: [10.3389/fncel.2023.999253](https://doi.org/10.3389/fncel.2023.999253)
5. Malhotra R, Ee G, Pang SY, et al. A silent acute abdomen in a patient with spinal cord injury. *BMJ Case Rep*. 2023;11:13–25. doi: [10.1136/bcr-2013-008548](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008548)
6. Werner, Claire W, Holmes L. Neuroanatomical Remodeling of Colonic Interstitial Cells of Cajal after Spinal Cord Injury. *The FASEB Journal*. 2022;16:43–65. doi: [10.1096/fasebj.2022](https://doi.org/10.1096/fasebj.2022)
7. Holmes GM, Blanke EN. Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2019;320:56–78. doi: [10.1016/j.expneurol.2019.113009](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113009)
8. Sachdeva R, Kalimullina T, Pawar K. Rectal Application of Lidocaine Reduces the Severity of Autonomic Dysreflexia following Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2022;11(7):551–562. doi: [10.1089/neu.2022.0274](https://doi.org/10.1089/neu.2022.0274)
9. Zhang Y, Lang R, Guo S. et al. Intestinal microbiota and melatonin in the treatment of secondary injury and complications after spinal cord injury. *Front Neurosci*. 2022;9(16):772–790. doi: [10.3389/fnins.2022.981772](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.981772)
10. Shirmanova M.V., Shcheslavskiy V.I., Lukina M.M. Exploring tumor metabolism with time-resolved fluorescence methods: from single cells to a whole tumor. *Chapter 3 in "Multimodal optical diagnostics of cancer"* (Editors Valery Tuchin, Juergen Popp and Valery Zakharov). 2020; Springer, pp.133-155, ISBN 978-3-030-44594-2
11. Borisov AV, Zakharova OA, Samarinova AA. Criterion of Colorectal Cancer Diagnosis Using Exosome Fluorescence-Lifetime Imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):1792–1801. doi: [10.3390/diagnostics12081792](https://doi.org/10.3390/diagnostics12081792)
12. Lukina MM, Shimolina LE, Kiselev NM, et al. Interrogation of tumor metabolism in tissue samples ex vivo using fluorescence lifetime imaging of NAD(P)H. *Methods Appl Fluoresc*. 2019;8(1):14–25. doi: [10.1088/2050-6120/ab4ed8](https://doi.org/10.1088/2050-6120/ab4ed8)
13. Alfonso-Garcia A, Cevallos SA, Lee JY, et al. Assessment of Murine Colon Inflammation Using Intraluminal Fluorescence Lifetime Imaging. *Molecules*. 2022;27(4):1317–1321. doi: [10.3390/molecules27041317](https://doi.org/10.3390/molecules27041317)
14. Ryabkov M, Sizov M, Bederina E, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Intestine: How to Prevent Motion Artifacts in Open and Laparoscopic Surgery?. *Life (Basel)*. 2023;13(3):705–712. doi: [10.3390/life13030705](https://doi.org/10.3390/life13030705)
15. Rodriguez GM, Gater DR. Neurogenic Bowel and Management after Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2022;12(7):1141. doi: [10.3390/jpm12071141](https://doi.org/10.3390/jpm12071141)
16. Cheng J, Li W, Wang Y. Electroacupuncture modulates the intestinal microecology to improve intestinal motility in spinal cord injury rats. *Microb Biotechnol*. 2022;15(3):862–873. doi: [10.1111/1751-7915.13968](https://doi.org/10.1111/1751-7915.13968)
17. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2007;45(8):551–562. doi: [10.1038/sj.sc.3101982](https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101982)
18. Rodriguez GM, Gater DR. Neurogenic Bowel and Management after Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2022;12(7):1141. doi: [10.3390/jpm12071141](https://doi.org/10.3390/jpm12071141)
19. Cao G, Konrad RJ, Li SD. Glycerolipid acyltransferases in triglyceride metabolism and energy homeostasis-potential as drug targets. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12(2):197–206. doi: [10.2174/187153012800493459](https://doi.org/10.2174/187153012800493459)
20. Datta R, Heaster TM, Sharick JT. Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications. *J Biomed Opt*. 2020;25(7):1–43. doi: [10.1117/1.JBO.25.7.071203](https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.7.071203)
21. Shcheslavskiy VI. Fluorescence time-resolved macroimaging. *Opt Lett*. 2018;43(13):3152–3155. doi: [10.1364/OL.43.003152](https://doi.org/10.1364/OL.43.003152)
22. Berezin MY, Achilefu S. Fluorescence lifetime measurements and biological imaging. *Chem Rev*. 2020;110(5):2641–2684. doi: [10.1021/cr900343z](https://doi.org/10.1021/cr900343z)
23. Shcheslavskiy VI, Shirmanova MV, Dudenkova VV. Fluorescence time-resolved macroimaging. *Opt Lett*. 2018;43(13):3152–3155. doi: [10.1364/OL.43.003152](https://doi.org/10.1364/OL.43.003152)
24. Минаков А.Н. Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс. *Acta Naturae*. 2018;10(3):38–46.
25. Балеев М.С. Дисфункция пищеварительного тракта в остром периоде травмы спинного мозга (обзор литературы). *Политравма*. 2021;3:82–90. doi: [10.24412/1819-1495-2021-3-82-90](https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-3-82-90)
26. White AR, Werner CM, Holmes GM. Diminished enteric neuromuscular transmission in the distal colon following experimental spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2020;331:113377. doi: [10.1016/j.expneurol.2020.113377](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113377)
27. Lefèvre C, Bessard A, Aubert P, et al. Enteric Nervous System

Remodeling in a Rat Model of Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *Neurotrauma Rep.* 2020;1(1):125–136. doi: [10.1089/neur.2020.0041](https://doi.org/10.1089/neur.2020.0041)

28. Hoey RF, Hubscher CH. Investigation of Bowel Function with Anorectal Manometry in a Rat Spinal Cord Contusion Model. *J Neurotrauma.* 2020;37(18):1971–1982. doi: [10.1089/neu.2020.7145](https://doi.org/10.1089/neu.2020.7145)

29. White AR, Holmes GM. Investigating neurogenic bowel in

experimental spinal cord injury: where to begin? *Neural Regen Res.* 2019;14(2):222–226. doi: [10.4103/1673-5374.244779](https://doi.org/10.4103/1673-5374.244779)

30. Sachdeva R, Kalimullina T, Pawar K. Rectal Application of Lidocaine Reduces the Severity of Autonomic Dysreflexia following Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2022;11(7):551–562. doi: [10.1089/neu.2022.0274](https://doi.org/10.1089/neu.2022.0274)

REFERENCES

- Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients.* 2021;13(4):1254–1261. doi: [10.3390/nu13041254](https://doi.org/10.3390/nu13041254)
- Funk MC, Zhou J, Boutros M. Ageing, metabolism and the intestine. *EMBO Rep.* 2020;21(7):11203–11209. doi: [10.15252/embr.202050047](https://doi.org/10.15252/embr.202050047)
- Zhu Y, Cheng J, Yin J, et al. Effects of sacral nerve electrical stimulation on 5-HT and 5-HT3AR/5-HT4R levels in the colon and sacral cord of acute spinal cord injury rat models. *Mol Med Rep.* 2020;22(2):763–773. doi: [10.3892/mmr.2020.11148](https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11148)
- Wulf MJ, Tom VJ. Consequences of spinal cord injury on the sympathetic nervous system. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:239–253. doi: [10.3389/fncel.2023.999253](https://doi.org/10.3389/fncel.2023.999253)
- Malhotra R, Ee G, Pang SY, et al. A silent acute abdomen in a patient with spinal cord injury. *BMJ Case Rep.* 2023;11:13–25. doi: [10.1136/bcr-2013-008548](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008548)
- Werner, Claire W, Holmes L. Neuroanatomical Remodeling of Colonic Interstitial Cells of Cajal after Spinal Cord Injury. *The FASEB Journal.* 2022;16:43–65. doi: [36.10.1096/fasebj.2022](https://doi.org/10.1096/fasebj.2022)
- Holmes GM, Blanke EN. Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2019;320:56–78. doi: [10.1016/j.expneurol.2019.113009](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113009)
- Sachdeva R, Kalimullina T, Pawar K. Rectal Application of Lidocaine Reduces the Severity of Autonomic Dysreflexia following Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2022;11(7):551–562. doi: [10.1089/neu.2022.0274](https://doi.org/10.1089/neu.2022.0274)
- Zhang Y, Lang R, Guo S, et al. Intestinal microbiota and melatonin in the treatment of secondary injury and complications after spinal cord injury. *Front Neurosci.* 2022;9(16):772–790. doi: [10.3389/fnins.2022.981772](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.981772)
- Shirmanova M.V., Shcheslavskiy V.I., Lukina M.M. Exploring tumor metabolism with time-resolved fluorescence methods: from single cells to a whole tumor. Chapter 3 in “Multimodal optical diagnostics of cancer” (Editors Valery Tuchin, Juergen Popp and Valery Zakharov). 2020; Springer, pp.133-155, ISBN 978-3-030-44594-2
- Borisov AV, Zakharova OA, Samarinova AA. Criterion of Colorectal Cancer Diagnosis Using Exosome Fluorescence-Lifetime Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1792–1801. doi: [10.3390/diagnostics12081792](https://doi.org/10.3390/diagnostics12081792)
- Lukina MM, Shimolina LE, Kiselev NM, et al. Interrogation of tumor metabolism in tissue samples ex vivo using fluorescence lifetime imaging of NAD(P)H. *Methods Appl Fluoresc.* 2019;8(1):14–25. doi: [10.1088/2050-6120/ab4ed8](https://doi.org/10.1088/2050-6120/ab4ed8)
- Alfonso-Garcia A, Cevallos SA, Lee JY, et al. Assessment of Murine Colon Inflammation Using Intraluminal Fluorescence Lifetime Imaging. *Molecules.* 2022;27(4):1317–1321. doi: [10.3390/molecules27041317](https://doi.org/10.3390/molecules27041317)
- Ryabkov M, Sizov M, Bederina E, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Intestine: How to Prevent Motion Artifacts in Open and Laparoscopic Surgery?. *Life (Basel).* 2023;13(3):705–712. doi: [10.3390/life13030705](https://doi.org/10.3390/life13030705)
- Rodriguez GM, Gater DR. Neurogenic Bowel and Management after Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2022;12(7):1141. doi: [10.3390/jpm12071141](https://doi.org/10.3390/jpm12071141)
- Cheng J, Li W, Wang Y. Electroacupuncture modulates the intestinal microecology to improve intestinal motility in spinal cord injury rats. *Microb Biotechnol.* 2022;15(3):862–873. doi: [10.1111/1751-7915.13968](https://doi.org/10.1111/1751-7915.13968)
- Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2007;45(8):551–562. doi: [10.1038/sj.sc.3101982](https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101982)
- Rodriguez GM, Gater DR. Neurogenic Bowel and Management after Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2022;12(7):1141. doi: [10.3390/jpm12071141](https://doi.org/10.3390/jpm12071141)
- Cao G, Konrad RJ, Li SD. Glycerolipid acyltransferases in triglyceride metabolism and energy homeostasis-potential as drug targets. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012;12(2):197–206. doi: [10.2174/187153012800493459](https://doi.org/10.2174/187153012800493459)
- Datta R, Heaster TM, Sharick JT. Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications. *J Biomed Opt.* 2020;25(7):1–43. doi: [10.1117/1.JBO.25.7.071203](https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.7.071203)
- Shcheslavskiy VI. Fluorescence time-resolved macroimaging. *Opt Lett.* 2018;43(13):3152–3155. doi: [10.1364/OL.43.003152](https://doi.org/10.1364/OL.43.003152)
- Berezin MY, Achilefu S. Fluorescence lifetime measurements and biological imaging. *Chem Rev.* 2020;110(5):2641–2684. doi: [10.1021/cr900343z](https://doi.org/10.1021/cr900343z)
- Shcheslavskiy VI, Shirmanova MV, Dudenkova VV. Fluorescence time-resolved macroimaging. *Opt Lett.* 2018;43(13):3152–3155. doi: [10.1364/OL.43.003152](https://doi.org/10.1364/OL.43.003152)
- Minakov A.N. Experimental modeling of spinal cord injury in laboratory rats. *Acta Naturae.* 2018;10:3(38). (In Russ.).
- Baleev M.S. Digestive tract dysfunction in the acute period of spinal cord injury (literature review). *Polytrauma.* 2021;3:82–90. (In Russ.). doi: [10.24412/1819-1495-2021-3-82-90](https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-3-82-90)
- White AR, Werner CM, Holmes GM. Diminished enteric neuromuscular transmission in the distal colon following experimental spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2020;331:113377. doi: [10.1016/j.expneurol.2020.113377](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113377)
- Lefèvre C, Bessard A, Aubert P, et al. Enteric Nervous System Remodeling in a Rat Model of Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *Neurotrauma Rep.* 2020;1(1):125–136. doi: [10.1089/neur.2020.0041](https://doi.org/10.1089/neur.2020.0041)
- Hoey RF, Hubscher CH. Investigation of Bowel Function with Anorectal Manometry in a Rat Spinal Cord Contusion Model. *J Neurotrauma.* 2020;37(18):1971–1982. doi: [10.1089/neu.2020.7145](https://doi.org/10.1089/neu.2020.7145)
- White AR, Holmes GM. Investigating neurogenic bowel in experimental spinal cord injury: where to begin? *Neural Regen Res.* 2019;14(2):222–226. doi: [10.4103/1673-5374.244779](https://doi.org/10.4103/1673-5374.244779)
- Sachdeva R, Kalimullina T, Pawar K. Rectal Application of Lidocaine Reduces the Severity of Autonomic Dysreflexia following Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2022;11(7):551–562. doi: [10.1089/neu.2022.0274](https://doi.org/10.1089/neu.2022.0274)