

УДК 57.012.4:616.33-018.73:616.441-008.66

DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2024-2-112-120

Раскалей В. Б.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

t.raskaley@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5240-6278>

Раскалей Т. Я.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

t.raskaley@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6737-2381>

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ОРГАНІВ І СИСТЕМ, ПІДКОНТРОЛЬНИХ ТРАВМОВАНИЙ ДІЛЯНЦІ СПИННОГО МОЗКУ

Травма спинного мозку – це комплексна патологія, яка очолює рейтинг травматичних уражень і рівень захворюваності в світі сягає приблизно 250 000 – 500 000 осіб щороку. Очевидною є втрата рухової активності, проте спинномозкова травма є небезпечною своїми проявами порушень нейротрофічного контролю, порушеннями контролю вегетативної нервової системи гомеостазу організму, розвитком ускладнень у всіх органах і системах, підконтрольних травмованій ділянці. Поширеними проявами таких ускладнень після травми спинного мозку є порушення серцево-судинної системи, дисфункції шлунка, товстої кишки та аноректальні і сечостатеві дисфункції. Шлунково-кишкові ускладнення спинномозкової травми становлять близько 11% причин випадків госпіталізацій. 20-60% шлунково-кишкових ускладнень серед осіб, які страждають на травму спинного мозку, припадають на нейрогенний кишечник. Клінічні прояви нейрогенного кишечника (порушення дефекації) часто поєднуються з дисфункціями сечової системи (нетримання сечі), що в комплексі значно ускладнює існування постраждалих в соціумі й робить проблему надзвичайно соціально значущою, яка потребує залучення уваги суспільства на всіх його рівнях.

Ключові слова: *спинномозкова травма, товста кишка, гладком'язова тканина, дисфункції кишечника, нейротрофічний контроль, шлунково-кишковий тракт.*

Постановка проблеми. Травма спинного мозку різного ступеня тяжкості пошкодження призводить до порушень нейротрофічного контролю всіх органів, які отримують іннервацію від сегментів, розташованих нижче місця травмування [1]. Поширеними проявами таких ускладнень після травми спинного мозку є порушення серцево-судинної системи, дисфункції шлунка, товстої кишки та аноректальні і сечостатеві дисфункції [2, 3]. Клінічні прояви означених порушень часто поєднуються між собою, що в комплексі значно ускладнює якість життя постраждалих в соціумі й робить проблему надзвичайно соціально значущою, яка потребує залучення уваги суспільства на всіх його рівнях.

Мета дослідження: систематизувати відомості наукової літератури щодо проблематики морфо-функціональних порушень органів і систем, підконтрольних травмованій ділянці спинного мозку.

Матеріали та методи дослідження. Аналіз сучасної літератури здійснювали шляхом опрацювання наукових джерел, які представлені в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library та інших за останні 10 років. Ми використали пошукові визначення «спинномозкова травма», «товста кишка», «гладком'язова тканина», «дисфункції кишечника», «нейротрофічний контроль», «шлунково-кишковий тракт» та інші. Відбір першоджерел здійснювали наступним чином: спочатку аналізували тему статті; якщо тема відповідала напряму нашого дослідження, аналізували резюме. Якщо зміст відповідав

напряму нашого дослідження, то аналізу піддавали текст статті. Було зібрано та критично проаналізовано дослідження, які відповідали меті нашої роботи.

Результати і обговорення **Результати і обговорення.** Показовими після травми спинного мозку є функціональні зміни скелетної мускулатури, які супроводжуються і обумовлені морфологічними змінами поперечно-посмугованої м'язової тканини. Патологічні зміни виникають не лише в нервовому волокні, починаючи від тіл нейронів, що локалізуються в пошкодженій ділянці спинного мозку, і закінчуючи нервово-м'язовими з'єднаннями і нейроваскулярними контактами, але й у системі гемомікроциркуляторного русла підконтрольної пошкодженій ділянці м'язу, що веде до порушення нейротрофічного контролю [4]. Протягом перших місяців після травмування спинного мозку починає знижуватися окислювальна ферментативна активність і біохімічний склад скоротливих білків [2, 3]. До прикладу, фіксується прогресуюче зниження частки волокон ізоформи повільного важкого ланцюга міозину [3]. Порушення іннервації, кровопостачання, а згодом і структурні зміни у міофібрилах і міофіламентах неминуче ведуть до порушень функції скелетних м'язів, підконтрольних травмованій ділянці спинного мозку.

Доведено, що об'єм фізичних вправ здатний моделювати якість регенеративної відповіді на травму, якщо вони починаються в гострій фазі (перші тижні після травмування) та регулюються відповідно до вікна запалення [5]. Патоморфологічні зміни в скелетних м'язах при пошкодженнях спинного мозку можуть прогресувати в незворотну патологію, в залежності від сили травмування, об'єму пошкодження і тривалості патологічного впливу.

Важливо вчасно встановити терапевтичне вікно для лікування патологічних змін м'язової тканини, аби не допустити їх до межі незворотності. Цікаве дослідження проводились в експерименті на щурах з вивченням камбалоподібного м'яза після травмування спинного мозку [6]. Було доведено, що співвідношення різноманітних структурних компонентів міофібрил, м'язових волокон, пухкої сполучної тканини підлягають закономірним змінам відповідно до термінів після травмування спинного мозку. Дослідження механізмів розвитку атрофії скелетних м'язів після пошкодження спинного мозку на молекулярному рівні довели, що основним з них є руйнуюча дія окислювального стресу [7]. Атрофія скелетних м'язів, на думку вчених, є ознакою важкого ураження спинного мозку, проте не виключається ймовірність розвитку м'язової атрофії при тривалому травмуючому впливі меншого ступеня ураження. Крім того, на розвиток дегенеративних процесів у скелетних м'язах можуть впливати такі фактори, як системне запалення, низький рівень тестостерону, низький інсуліноподібний фактор росту (IGF)-1 і лікування високими дозами глюкокортикоїдів. В результаті проведених досліджень було доведено, що стратегії, які поєднують схеми фізичної реабілітації для паралізованих скелетних м'язів із застосуванням препаратів, спрямованих на запобігання атрофічних змін, спричинених травмою спинного мозку, як то як урсолова кислота та $\beta 2$ -агоністи, мають найбільший потенціал для покращення відновлення м'язів після важкої спинномозкової травми [8].

Функціональні зміни внутрішніх органів, які отримують нейротрофічний контроль від пошкодженої ділянки спинного мозку є не настільки показовими після травми, як порушення скелетної мускулатури, проте вирізняються комплексністю і багатовекторністю, що призводить досить швидко до порушень більш масштабніших за значенням для організму в цілому.

Автономна нервова система контролює основні функції шлунково-кишкового тракту через ентєральну нервову систему; до них відносяться моторна, секреторна, чутлива, накопичувальна і видільна функції. Розлади нервової системи, що впливають на роботу шлунково-кишкового тракту, проявляються в першу чергу порушенням моторної функції. Загальні шлунково-кишкові симптоми при неврологічних розладах включають сialорєю, дисфагію, гастропарез, кишкову псевдонепрохідність, запор, діарею та нетримання калу. Захворювання і травми нервової системи можуть призвести до порушення моторики шлунково-кишкового тракту [9]. Окрім лікування основного неврологічного захворювання, терапія має включати корекцію роботи шлунково-кишкового тракту й інших органів і систем, які знервуються ділянкою центральної нервової системи, що була уражена.

Враховуючи особливості товстої кишки, слід пам'ятати той анатомічний нюанс, що товста кишка до прямої кишки отримує парасимпатичну іннервацію, яка власне забезпечує моторику й секрецію, від краніального відділу центральної частини парасимпатичної нервової системи. Ця функція переважно виконується блукаючим нервом. Парасимпатична іннервація прямої кишки здійснюється від каудального відділу, який розміщується в бічних рогах сірої речовини спинного мозку в сегментах SI-SIII. Отже травма спинного мозку, особливо невисокого рівня, в першу чергу призводить до морфо-функціональних змін в прямій кишці і органах тазу.

Надзвичайно актуальним є дослідження не лише функціональних проблем прямої кишки, але й детальне вивчення послідовності морфологічних змін всіх структур її стінки. Є напрацювання в плані створення карти біохімічних змін скоротливих білків гладком'язових клітин середньої оболонки стінки прямої кишки.

Травма спинного мозку в експерименті призвела до порушення морфо-функціонального стану стінки товстої кишки. Морфологічно було виявлено збільшення кількості колагенових волокон в м'язовій оболонці стінки прямої кишки і зниження експресії α -актину гладких м'язів (α -SMA), що ймовірно й спричинило зниження скоротливої здатності стінки й порушення евакуації калових мас [10]. Спинномозкову травму супроводжує прогресивне скорочення часу колоректального транзиту, що є результатом патологічної зміни нервово-м'язового з'єднання.

Морфологічні дослідження виявили значне зменшення кількості кишкових нейронів в стінці прямої кишки після травми спинного мозку, зміни співвідношення кількості гладком'язових клітин до кількості колагенових волокон на користь останніх в середній оболонці стінки кишки, зменшення кількості і глибини крипт слизової оболонки [11]. Після важкої спинномозкової травми, яка супроводжувалась повним перетином спинного мозку з порушенням низхідних вегетативних шляхів, що проходять через спинний мозок, виникає кишкова дисфункція, механізми якої вивчені ще недостатньо. Основними її проявами є зменшення загального часу проходження калових мас шлунково-кишковим трактом, що є наслідком зменшення чутливості барорецепторів і зменшення скоротливої здатності стінки. Модель дисфункції прямої кишки після травми спинного мозку є клінічно значущою, оскільки в результаті вегетативної дисфункції прямої кишки виникає так званий стан «нейрогенного кишечника» у 98% випадків [12].

Після травми спинного мозку виникає низка проблем, пов'язаних з кишечником, які впливають на захворюваність і якість життя, включають зниження перистальтики кишечника, втрату контролю над сфінктером, виразки шлунка, вегетативну дисрефлексію, біль, діарею, запор і нетримання калу. Клінічна діагностика та дослідження на людях значною мірою поклалися на процедури аноректальної манометрії, щоб покращити розуміння функціонального впливу спинномозкової травми на колоректальну моторику та фізіологію дефекації. Нещодавні доклінічні дослідження на гризунах також використовували аноректальну манометрію для подальшого розуміння дисфункцій кишечника після травми спинного мозку [13].

Нейрогенний кишечник є одним з найпоширеніших ускладнень спинномозкової травми і супутнім ускладненням захворювань, що пов'язані з ураженням спинного мозку. Клінічним проявом нейрогенного кишечника є скорочення часу колоректального проходження, що здатне провокувати такі побічні ефекти, як кровотечі, геморой, утворення анальних тріщин, нетримання калу, хронічні запори. Клінічна картина погіршується також приєднанням порушень функцій сечового міхура у вигляді нетримання сечі, високою ймовірністю кишкових кровотеч, що в цілому переводить проблему в ранг соціальних проблем з високим рейтингом щодо порушення якості життя пацієнтів.

Механізм розвитку нейрогенного кишечника пояснюється порушеннями низхідної ланки комплексної рефлекторної дуги, втратою соматичного і вегетативного супраспинального контролю, який відбувався через пошкоджений спинний мозок [14]. Проте

шлунково-кишковий тракт має власну систему нейрального контролю, внутрішню нервову систему, відому як ентєральна нервова система (ЕНС), яка є відповідальною за регуляцію секреторних, сегментаційних і пропульсивних функцій в шлунково-кишковому тракті [15]. До прикладу, ЕНС викликає скоординований перистальтичний рефлекс, важливий для ортоградного руху вмісту просвіту. Це умовне коло (рефлекторна дуга) має внутрішню полярність, завдяки якій висхідна ланка в підсумку іннервує збуджуючі мотонейрони, а низхідна ланка іннервує гальмівні мотонейрони. Подразнення, що подразнює рецептор в просвіті кишки, викликає скорочення гладких м'язів проксимально до подразника та розслаблення гладких м'язів дистально від подразника, таким чином створюючи градієнт тиску, який забезпечує рух вмісту просвіту [16].

Розглянемо ЕНС, як інтегративну нейрональну мережу, яка складається з двох гангліозних сплетень (міжм'язового та підслизового), що утворена нейронами і ентєральними гліальними клітинами і контролює активність гладкої мускулатури кишечника, секрецію слизової оболонки та кровотік. ЕНС контролює моторику кишківника та секрецію за допомогою місцевих рефлексів, які викликаються локальним розтягненням кишкової стінки, вигинами слизової оболонки та вмістом у просвіті. Ця нейрональна регуляція функції шлунково-кишкового тракту відбувається завдяки специфічним нейромедіаторам, які синтезуються та вивільнюються ентєральними нейронами. ЕНС працює узгоджено з рефlekсами ЦНС і командними центрами, а також з ланками рефлекторних дуг, які проходять через симпатичні ганглії для контролю функції травлення. Існує обмін інформацією між ЕНС і ЦНС, а також між ЕНС і симпатичними превертебральними гангліями [15, 17].

Рухові центри кори головного мозку (передцентральна звивина), які здійснюють довільний контроль дефекації, або гальмують, або посилюють збудливість нейронів у стовбурі мозку, через які активуються вегетативні низхідні ланки рефлекторних дуг, що ведуть до дистальних відділів товстої та прямої кишки. Ці нейрони проєктуються в інтермедіолатеральному стовпі (IML) на рівні S1, який, у свою чергу, з'єднується з внутрішніми рефлекторними шляхами ЕНС через тазові ганглії. Аферентні (сенсорні) нейрони, які отримують інформацію від рецепторів слизової оболонки товстої кишки, сприяють позивам, а нейрони, які відчують тиск у черевній порожнині, посилюють дефекацію. Вони з'єднуються з нейронами другого порядку, які створюють локальні зв'язки в спинному мозку та надають сенсорну інформацію мосту та корі головного мозку [12, 18].

Клінічні та експериментальні дослідження проявів і ускладнень високої травми грудного або шийного відділів хребта з пошкодженням спинного мозку відповідних ділянок, довели високу ймовірність затримки випорожнення шлунка, раннього насичення, дисфагії, запору, нетримання сечі, нудоти, здуття живота та болю в животі. У доклінічних моделях на гризунах високе пошкодження спинного мозку проявляється гострою та хронічною аферентною дисфункцією вагусного нерва шлунка. Однак механізм, який лежить в основі цієї дисфункції, залишається невідомим [19].

Говорячи про різноманіття клінічних і морфо-функціональних проявів ускладнень спинномозкової травми, слід пам'ятати про ураження спинного мозку нетравматичного генезу. Ці ураження подекуди призводять до аналогічних наслідків, а інколи маскуються в хаосі проявів, особливо у випадках системних захворювань, чи захворювань з ще невизначеною етіологією.

Недавні відкриття показали, що кишкові гліальні клітини відіграють важливу роль у різних нейродегенеративних розладах, таких як хвороба Паркінсона, яка характеризується руховими дисфункціями, спричиненими прогресуючою втратою дофамінергічних нейронів у чорній речовині стовбура головного мозку та немоторними симптомами, включаючи дисфункцію шлунково-кишкового тракту. У цьому дослідженні вивчалися модулюючі ефекти флавоноїду рутину на поведінку та мієнтєральні сплетення на тваринній моделі та реакцію ентєральної глії [20].

Травма спинного мозку порушує нейротрофічний контроль і веде до посттравматичних ускладнень у серцево-судинній системі, які клінічно проявляються різними проявами серцево-судинної дисфункції (низьким артеріальним тиском, коливаннями артеріального тиску, ортостатичною гіпотензією). Протягом останніх двох десятиліть вчені намагаються змоделювати і детально дослідити морфо-функціональну дезадаптацію серцево-судинної системи після спинномозкової травми [21]. В літературі описаний випадок постпрандіальної гіпотензії у 26-річного чоловіка із пошкодженням шийного відділу спинного мозку — це тип вегетативної дисфункції, при якому спостерігається зниження систолічного артеріального тиску >20 мм рт.ст. протягом 2 годин після прийняття їжі, що, як вважають, пов'язане зі слабкою серцево-судинною компенсацією відтоку крові до органів травної системи. Ця форма вегетативної дисфункції недостатньо діагностується у пацієнтів із ушкодженням спинного мозку, ймовірно, частково тому, що вона може протікати майже безсимптомно, особливо у малорухомих пацієнтів [22]. Доведено низьку ймовірність гемодинамічних порушень під час операцій на поперековому відділі хребта: сім опублікованих випадків з брадикардією, гіпотензією та/або асистолією під час інтраопераційної маніпуляції на твердій мозковій оболонці [23]. Відомо, що пошкодження шийного або верхньогрудного відділів спинного мозку (SCI, $\geq T6$) часто призводить до низького артеріального тиску у стані спокою та погіршення серцево-судинної реакції на гостре фізичне навантаження. Цікаве дослідження методів стимуляції серцево-судинної системи після пошкодження спинного мозку було проведене з використанням методів епідуральної стимуляції спинного мозку (інвазивної, ESCS) і черезшкірної стимуляції спинного мозку (неінвазивної, TSCS), оптимізованих для серцево-судинної системи довело перспективність цих методів як додаткових до загальної схеми реабілітації після спинномозкової травми, що супроводжується порушенням роботи серцево-судинної системи [24].

Прагнення до вирішення проблеми порушення іннервації внутрішніх органів і позбавлення пацієнтів від проявів дисфункцій у різних органах і системах, що керувались від пошкодженої ділянки спинного мозку, об'єднує вчених різних галузей науки і лікарів різних спеціальностей, спонукаючи до пошуку способів корекції.

Проблема пацієнтів з ушкодженням спинного мозку, які страждають від кишкової дисфункції, точна патофізіологія якої, зокрема залучення ентеральної нервової системи або епітеліальної дисфункції, є погано вивченою, притягнула до себе увагу вчених-спеціалістів в галузі мРНК. В своїх дослідженнях експериментальних моделей дисфункціональних порушень травної системи після ушкодження спинного мозку на щурах вони досліджували зміни рівнів експресії мРНК відповідно до рівня пошкодження спинного мозку і локалізації посттравматичних проявів у кишківнику [25].

Враховуючи системний вплив спинномозкової травми на всі фізіологічні системи, останні декілька років увага вчених була прикута до вивчення ролі мікробіому кишківника у відновленні роботи шлунково-кишкового тракту. Оскільки мікробіом має здатність модулювати запальні та метаболічні реакції, було прийнято рішення щодо використання мікробіому для корекції травміндукованих патологічних станів кишківника і проведена низка експериментальних досліджень на моделях гризунів [26]. Як на тваринних моделях, так і у клінічних випадках спостерігались зміни в мікробних таксонах кишкового мікробіому. На основі цих нових спостережень та експериментальних досліджень розробляється більш повна картина відновлення організму після спинномозкової травми [27]. Зміни кишкової флори можуть порушити баланс двонаправленої кишково-мозкової осі. Це посилює вторинне ураження головного мозку та порушує когнітивну функцію та моторику, що призводить до поганого прогнозу [28].

У переважної більшості осіб із важкою спинномозковою травмою розвивається нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів (ННМП) із симптомами, починаючи від нейрогенної гіперактивності детрузора, диссинергії сфінктера детрузора або

недостатньої активності сфінктера залежно від локалізації та ступеня ураження спинного мозку. Нейрогенна дисфункція сечового міхура є станом, який впливає як на зберігання сечі в сечовому міхурі, так і на функцію сечовипускання, і залишається однією з основних посттравматичних проблем разом з нейрогенним кишківником після травми спинного мозку. [29].

Експериментально доведено і клінічно підтверджено, що пошкодження спинного мозку вище попереково-крижового відділу спинного мозку викликає втрату довільного контролю над сечовипусканням, проте існує брак інформації і звідси виникла потреба у порівняльному аналізі порушень функціонування органів, наразі органів сечовипускання, що виникають після перерізу та контузії різного ступеня [30]. Тема морфологічних і функціональних змін органів і систем при тавмуванні спинного мозку різного ступеня і рівня пошкодження лишається актуальною і перспективною для подальших наукових розробок, досліджень і впроваджень.

Висновки. Проблема системних дисфункцій після спинномозкової травми залишається надзвичайно актуальною і поки-що не достатньо вивченою. Такий напрям експериментальних досліджень, як моделювання дисфункційних станів кишківника після травми спинного мозку різного рівня на щурах є перспективним і обнадійливим. Дієвими методами корекції вищеописаних дисфункційних післятравматичних станів, пов'язаних з травмою спинного мозку, на думку вчених є розробка нових методів стимуляції спинного мозку, адаптованих до різних систем організму, використання моделюючої здатності мікробіому товстої кишки, медикаментозної корекції, а для скелетної мускулатури – ранньої стимуляції м'язів з використанням інгібіторів дегенерації.

Список використаної літератури

1. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology. *Spinal Cord*. 2014 Feb;52(2):110-6. doi: 10.1038/sc.2012.158.
2. Holmes GM, Blanke EN. Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2019 Oct;320:113009. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113009.
3. Biering-Sørensen B, Kristensen IB, Kjaer M, Biering-Sørensen F. Muscle after spinal cord injury. *Muscle Nerve*. 2009 Oct;40(4):499-519. doi: 10.1002/mus.21391.
4. Nemeth C, Banik NL, Haque A. Disruption of Neuromuscular Junction Following Spinal Cord Injury and Motor Neuron Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 20;25(6):3520. doi: 10.3390/ijms25063520. PMID: 38542497; PMCID: PMC10970763
5. Dos Santos ACR, Laurindo RP, Pestana FM, Heringer LDS, Canedo NHS, Martinez AMB, Marques SA. Exercise Volume Can Modulate the Regenerative Response to Spinal Cord Injury in Mice. *Neurotrauma Rep*. 2024 Jul 31;5(1):721-737. doi: 10.1089/neur.2024.0023.
6. Kok HJ, Fletcher DB, Oster JC, Conover CF, Barton ER, Yarrow JF. Transcriptomics reveals transient and dynamic muscle fibrosis and atrophy differences following spinal cord injury in rats. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Aug;15(4):1309-1323. doi: 10.1002/jcsm.13476.
7. Xu X, Talifu Z, Zhang CJ, Gao F, Ke H, Pan YZ, Gong H, Du HY, Yu Y, Jing YL, Du LJ, Li JJ, Yang DG. Mechanism of skeletal muscle atrophy after spinal cord injury: A narrative review. *Front Nutr*. 2023 Mar 3;10:1099143. doi: 10.3389/fnut.2023.1099143. PMID: 36937344; PMCID: PMC10020380
8. Otzel DM, Kok HJ, Graham ZA, Barton ER, Yarrow JF. Pharmacologic approaches to prevent skeletal muscle atrophy after spinal cord injury. *Curr Opin Pharmacol*. 2021 Oct;60:193-199. doi: 10.1016/j.coph.2021.07.023. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34461564; PMCID: PMC9190029.
9. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest*. 2021 Feb 15;131(4):e143771. doi: 10.1172/JCI143771. PMID: 33586685; PMCID: PMC7880310.
10. Gao T. Structural changes of rectal smooth muscle after spinal cord injury in rats. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*; (12): 963-968, 2019.
11. White AR, Holmes GM. Anatomical and Functional Changes to the Colonic Neuromuscular Compartment after Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2018 May 1;35(9):1079-1090. doi: 10.1089/neu.2017.5369.
12. Frias B, Phillips AA, Squair JW, Lee AHX, Laher I, Krassioukov AV. Reduced colonic smooth muscle cholinergic responsiveness is associated with impaired bowel motility after chronic experimental high-level spinal cord injury. *Auton Neurosci*. 2019 Jan;216:33-38. doi: 10.1016/j.autneu.2018.08.005.
13. Xu P, Guo S, Xie Y, Liu Z, Liu C, Zhang X, Yang D, Gong H, Chen Y, Du L, Yu Y, Yang M. Effects of highly selective sympathectomy on neurogenic bowel dysfunction in spinal cord injury rats. *Sci Rep*. 2021 Aug 5;11(1):15892. doi: 10.1038/s41598-021-95158-5.

14. Ramp A, Holmes GM. (2019). Investigating neurogenic bowel in experimental spinal cord injury: Where to begin? *Neural Regen Res.* 2019 Feb;14(2):222-226. doi: 10.4103/1673-5374.244779.
15. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:39-71. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3.
16. White AR, Werner CM, Holmes GM. Diminished enteric neuromuscular transmission in the distal colon following experimental spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2020 Sep;331:113377. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113377.
17. Sharkey KA, Mawe GM. The enteric nervous system. *Physiol Rev.* 2023 Apr 1;103(2):1487-1564. doi: 10.1152/physrev.00018.2022.
18. Torres RD, Rashed H, Mathur P, Castillo C, Abell T, de Paleville DGL. Autogenic biofeedback training improves autonomic responses in a participant with cervical motor complete spinal cord injury- case report. *Spinal Cord Ser Cases.* 2023 Jul 12;9(1):31. doi: 10.1038/s41394-023-00593-3.
19. Blanke EN, Ruiz-Velasco V, Holmes GM. Spinal cord injury-mediated changes in electrophysiological properties of rat gastric nodose ganglion neurons. *Exp Neurol.* 2022 Feb;348:113927. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113927.
20. de Jesus LB, Frota AF, de Araújo FM, Jesus RLCd, Costa MdFD, de Vasconcelos DF SA et al. Effect of the Flavonoid Rutin on the Modulation of the Myenteric Plexuses in an Experimental Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2):1037. <https://doi.org/10.3390/ijms25021037>.
21. Sachdeva R, Hutton G, Marwaha AS, Krassioukov AV. Morphological maladaptations in sympathetic preganglionic neurons following an experimental high-thoracic spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2020 May;327:113235. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113235.
22. Dieffenbach SS, Shoval HA. Treatment of postprandial hypotension with acarbose in an adult with cervical spinal cord injury: a case report. *Spinal Cord Ser Cases.* 2023 Dec 18;9(1):56. doi: 10.1038/s41394-023-00613-2. PMID: 38110351; PMCID: PMC10728054.
23. Hernandez EA, Sherman JH. Dural manipulation coinciding with transient asystole during lumbar spine surgery: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* 2024 Oct 28;8(18):CASE24158. doi: 10.3171/CASE24158. PMID: 39467316; PMCID: PMC11525756.
24. Hodgkiss DD, Williams AMM, Shackleton CS, Samejima S, Balthazaar SJT, Lam T, Krassioukov AV, Nightingale TE. Ergogenic effects of spinal cord stimulation on exercise performance following spinal cord injury. *Front Neurosci.* 2024 Aug 29;18:1435716. doi: 10.3389/fnins.2024.1435716. PMID: 39268039; PMCID: PMC11390595.
25. Lefèvre C, Le Roy C, Bessard A. Region-specific remodeling of the enteric nervous system and enteroendocrine cells in the colon of spinal cord injury patients. *Sci Rep* 13, 16902 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44057-y>.
26. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476.
27. Hamilton AM, Sampson TR. Traumatic spinal cord injury and the contributions of the post-injury microbiome. *Int Rev Neurobiol.* 2022;167:251-290. doi:10.1016/bs.irm.2022.06.003.
28. Zhang Z, Cheng N, Liang J, Deng Y, Xiang P, Hei Z, Li X. Gut microbiota changes in animal models of spinal cord injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2023;55(2):2269379. doi: 10.1080/07853890.2023.2269379
29. Doelman AW, Streijger F, Majerus SJA, Damaser MS, Kwon BK. Assessing Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction after Spinal Cord Injury: Animal Models in Preclinical Neuro-Urology Research. *Biomedicines.* 2023 May 26;11(6):1539. doi: 10.3390/biomedicines11061539.
30. Ferreira A, Sousa Chambel S, Avelino A, Nascimento D, Silva N, Duarte Cruz C. Urinary dysfunction after spinal cord injury: Comparing outcomes after thoracic spinal transection and contusion in the rat. *Neuroscience.* 2024 Oct 4;557:100-115. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.08.015.

References

1. Lee B. B., Cripps R. A., Fitzharris M., Wing P. C. (2014) The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology. *Spinal Cord.* Vol. 52, № 2. P. 110-116. doi: 10.1038/sc.2012.158.
2. Holmes G. M., Blanke E. N. (2019) Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. *Exp Neurol.* Vol. 320. 113009. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113009.
3. Biering-Sorensen B., Kristensen I. B., Kjaer M., Biering-Sorensen F. (2009) Muscle after spinal cord injury. *Muscle Nerve.* Vol. 40, № 4. P. 499-519. doi: 10.1002/mus.21391.
4. Nemeth C., Banik N. L., Haque A. (2024) Disruption of Neuromuscular Junction Following Spinal Cord Injury and Motor Neuron Diseases. *Int J Mol Sci.* Vol. 25, № 6. 3520. doi: 10.3390/ijms25063520.
5. Dos Santos A. C. R., Laurindo R. P., Pestana F. M., Heringer L. D. S., Canedo N. H. S. et al. (2024) Exercise Volume Can Modulate the Regenerative Response to Spinal Cord Injury in Mice. *Neurotrauma Rep.* Vol. 5, № 1. P. 721-737. doi: 10.1089/neur.2024.0023.
6. Kok H. J., Fletcher D. B., Oster J. C., Conover C. F., Barton E. R., Yarrow J. F. (2024) Transcriptomics reveals transient and dynamic muscle fibrosis and atrophy differences following spinal cord injury in rats. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Vol. 15, № 4. P. 1309-1323. doi: 10.1002/jcsm.13476.
7. Xu X., Talifu Z., Zhang C. J., Gao F., Ke H., Pan Y. Z., Gong H., Du H. Y., Yu Y., Jing Y. L., Du L. J., Li J. J., Yang D. G. (2023) Mechanism of skeletal muscle atrophy after spinal cord injury: A narrative review. *Front Nutr.* Vol. 10. 1099143. doi: 10.3389/fnut.2023.1099143. PMID: 36937344; PMCID: PMC10020380

8. Otzel D. M., Kok H. J., Graham Z. A., Barton E. R., Yarrow J. F. (2021) Pharmacologic approaches to prevent skeletal muscle atrophy after spinal cord injury. *Curr Opin Pharmacol.* Vol. 60. P. 193-199. doi: 10.1016/j.coph.2021.07.023. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34461564; PMCID: PMC9190029.
9. Camilleri M. (2021) Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest.* Vol. 131, № 4. e143771. doi: 10.1172/JCI143771. PMID: 33586685; PMCID: PMC7880310.
10. Gao T. (2019) Structural changes of rectal smooth muscle after spinal cord injury in rats. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science).* Vol. 12. P. 963-968.
11. White A. R., Holmes G. M. (2018) Anatomical and Functional Changes to the Colonic Neuromuscular Compartment after Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* Vol. 35, № 9. P. 1079-1090. doi: 10.1089/neu.2017.5369.
12. Frias B., Phillips A. A., Squair J. W., Lee A. H. X., Laher I., Krassioukov A. V. (2019) Reduced colonic smooth muscle cholinergic responsiveness is associated with impaired bowel motility after chronic experimental high-level spinal cord injury. *Auton Neurosci.* Vol. 216, P. 33-38. doi: 10.1016/j.autneu.2018.08.005.
13. Xu P., Guo S., Xie Y., Liu Z., Liu C., Zhang X. et al (2021) Effects of highly selective sympathectomy on neurogenic bowel dysfunction in spinal cord injury rats. *Sci Rep.* Vol. 11, № 1. 15892. doi: 10.1038/s41598-021-95158-5.
14. Ramp A, Holmes GM. (2019). Investigating neurogenic bowel in experimental spinal cord injury: Where to begin? *Neural Regen Res.* 2019 Feb;14(2):222-226. doi: 10.4103/1673-5374.244779.
15. Furness J. B., Callaghan B. P., Rivera L. R., Cho H. J. (2014) The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol.* Vol. 14, № 817. P. :39-71. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3.
16. White A. R., Werner C. M., Holmes G. M. (2020) Diminished enteric neuromuscular transmission in the distal colon following experimental spinal cord injury. *Exp Neurol.* Vol. 331. 113377. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113377.
17. Sharkey K. A., Mawe G. M. (2023) The enteric nervous system. *Physiol Rev.* Vol. 103, № 2. P. 1487-1564. doi: 10.1152/physrev.00018.2022.
18. Torres R. D., Rashed H., Mathur P., Castillo C., Abell T., de Paleville D. G. L. (2023) Autogenic biofeedback training improves autonomic responses in a participant with cervical motor complete spinal cord injury- case report. *Spinal Cord Ser Cases.* Vol. 9, № 1. P. 31. doi: 10.1038/s41394-023-00593-3.
19. Blanke E. N., Ruiz-Velasco V., Holmes G. M. (2022) Spinal cord injury-mediated changes in electrophysiological properties of rat gastric nodose ganglion neurons. *Exp Neurol.* Vol. 348. 113927. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113927.
20. de Jesus L. B., Frota A. F., de Araújo F. M., Jesus R. L. C., Costa M. F. D., de Vasconcelos D. F. et al. (2024) Effect of the Flavonoid Rutin on the Modulation of the Myenteric Plexuses in an Experimental Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* Vol. 25, № 2. 1037. <https://doi.org/10.3390/ijms25021037>.
21. Sachdeva R., Hutton G., Marwaha A. S., Krassioukov A. V. (2020) Morphological maladaptations in sympathetic preganglionic neurons following an experimental high-thoracic spinal cord injury. *Exp Neurol.* Vol. 327. 113235. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113235.
22. Dieffenbach S. S., Shoal H. A. (2023) Treatment of postprandial hypotension with acarbose in an adult with cervical spinal cord injury: a case report. *Spinal Cord Ser Cases.* Vol. 9, № 1. 56. doi: 10.1038/s41394-023-00613-2. PMID: 38110351; PMCID: PMC10728054.
23. Hernandez E. A., Sherman J. H. (2024) Dural manipulation coinciding with transient asystole during lumbar spine surgery: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* Vol. 8, № 18. CASE24158. doi: 10.3171/CASE24158. PMID: 39467316; PMCID: PMC11525756.
24. Hodgkiss D. D., Williams A. M. M., Shackleton C. S., Samejima S., Balthazaar S. J. T., Lam T. et al. (2024) Ergogenic effects of spinal cord stimulation on exercise performance following spinal cord injury. *Front Neurosci.* Vol. 18. 1435716. doi: 10.3389/fnins.2024.1435716. PMID: 39268039; PMCID: PMC11390595.
25. Lefèvre C., Le Roy C., Bessard A. (2023) Region-specific remodeling of the enteric nervous system and enteroendocrine cells in the colon of spinal cord injury patients. *Sci Rep.* Vol. 13. 16902. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44057-y>.
26. Fung T. C., Olson C. A., Hsiao E. Y. (2017) Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* Vol. 20, № 2. P. 145 - 155. doi: 10.1038/nn.4476.
27. Hamilton A. M., Sampson T. R. (2022) Traumatic spinal cord injury and the contributions of the post-injury microbiome. *Int Rev Neurobiol.* Vol. 167. P. 251-290. doi:10.1016/bs.irm.2022.06.003.
28. Zhang Z., Cheng N., Liang J., Deng Y., Xiang P., Hei Z., Li X. (2023) Gut microbiota changes in animal models of spinal cord injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* Vol. 55, № 2. 2269379. doi: 10.1080/07853890.2023.2269379
29. Doelman A. W., Streijger F., Majerus S. J. A., Damaser M. S., Kwon B. K. (2023) Assessing Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction after Spinal Cord Injury: Animal Models in Preclinical Neuro-Urology Research. *Biomedicines.* Vol. 11, № 6. 1539. doi: 10.3390/biomedicines11061539.
30. Ferreira A., Sousa Chambel S., Avelino A., Nascimento D., Silva N., Duarte Cruz C. (2024) Urinary dysfunction after spinal cord injury: Comparing outcomes after thoracic spinal transection and contusion in the rat. *Neuroscience.* Vol. 557. P. 100-115. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.08.015.

Raskaliei V., Raskaliei T.

Morpho-functional disorders of the organs and systems under the control of the injured areas of the spinal cord

One of the most important problems of modern medicine and science is the damage to the central nervous system and the solution of the problems associated with them. Injuries of the central parts of the nervous system of varying degrees of severity have post-traumatic consequences not only locally, but also in organs and systems that receive neuro-trophic control from the damaged area of the brain or spinal cord. The degree and volume and level of injury to structures such as the spinal cord cause corresponding pathological changes in controlled organs and systems, triggering a chain reaction of secondary and tertiary distant changes. They should be researched and formatted like a map of morphological, biochemical, physiological and physical changes according to the term of damage, level, volume, strength. There is a large list of various methods of researching pathological changes in the spinal cord after receiving an injury of various degrees of severity. The interest of scientists in various fields of medical science has been firmly and long-term attached to the study of the problem of spinal cord regeneration after injury. There is a large developed material, obtained thanks to many years of research. However, there are still unexplained moments of the post-traumatic pathogenesis of some pathological conditions in the body of a spinal patient, the connection of which with a spinal cord injury must be scientifically proven in order to have a full chance of solving the problem.

An interesting study was conducted in an experiment on rats with the study of soleus muscle after spinal cord injury, which proved the importance of timely establishment of a therapeutic window for the treatment of pathological changes in muscle tissue in order to prevent irreversible morphological changes. It has been proven that the ratios of various structural components of myofibrils, muscle fibers, and loose connective tissue are subject to natural changes according to the terms after spinal cord injury of the spinal cord, especially of a low level, primarily leads to morpho-functional changes in the rectum and pelvic organs. The study of not only functional problems of the rectum, but also a detailed study of the sequence of morphological changes of all structures of its wall is extremely relevant. There is progress in creating a map of biochemical changes in the contractile proteins of the smooth muscle cells of the middle lining of the rectal wall. The clinical picture is also worsened by the addition of disorders of the urinary bladder in the form of urinary incontinence, a high probability of intestinal bleeding, which in general puts the problem in the rank of social problems with a high rating in relation to the quality of life of patients. After a severe spinal cord injury, which was accompanied by a complete transection of the spinal cord with a violation of the descending autonomic pathways passing through the spinal cord, intestinal dysfunction occurs, the mechanisms of which are not yet sufficiently understood. To further understand gut dysfunction after spinal cord injury, recent preclinical studies in rodents have used anorectal manometry. Clinical and experimental studies of the manifestations and complications of a high trauma of the thoracic or cervical spine with damage to the spinal cord of the corresponding areas have proven a high probability of delayed gastric emptying, early satiety, dysphagia, constipation, urinary incontinence, nausea, abdominal distention and abdominal pain. Recent findings have shown that enteric glial cells play an important role in various neurodegenerative disorders, such as Parkinsons disease, which is characterized by motor dysfunctions caused by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brainstem and non-motor symptoms. including gastrointestinal dysfunction.

Given the systemic impact of spinal cord injury on all physiological systems, the last few years the attention of scientists has been focused on studying the role of the gut microbiome in restoring the work of the gastrointestinal tract.

The problem of systemic dysfunctions after a spinal cord injury remains extremely relevant and still not sufficiently studied. Effective methods of their correction, according to scientists, are the use of the modeling ability of the colon microbiome, drug correction. It is promising to study the maximum possible changes in organs and systems that occur in the period after receiving a spinal cord injury, systematic data processing and creation of maps of the correspondence of spinal cord morphological, physiological, biochemical changes to changes in controlled and uncontrolled organs and systems.

Keywords: *spinal cord injury, colon, smooth muscle tissue, intestinal dysfunction, neurotrophic control, gastrointestinal tract.*

Одержано редакцією: 19.11.24

Прийнято до публікації: 11.12.24