

Новые данные о влиянии ботулинического токсина А на гладкие мышцы толстой кишки в эксперименте

Е.С. Пименова^{1,2}, Г.А. Королев¹, А.А. Загребина¹, О.Е. Романова¹, Д.А. Морозов¹⁻³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

New data on the effect of A-type botulinum toxin on the colon smooth muscles in the experiment

E.S. Pimenova^{1,2}, G.A. Korolev¹, A.A. Zagrebina¹, O.E. Romanova¹, D.A. Morozov¹⁻³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Speransky Children's Municipal Clinical Hospital No.9, Moscow, Russia;

³Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Ботулинический токсин типа А блокирует пресинаптическую выработку ацетилхолина, тем самым нарушая нервно-мышечную передачу, и приводит к вялому парезу мышц. Инъекционное введение токсина во внутренний анальный сфинктер — новый, минимально инвазивный, эффективный метод лечения детей с гипертонусом/ахалазией сфинктера, диссинергией мышц таза, задержкой стула, вторичным недержанием кала от переполнения прямой кишки. Действие ботулотоксина А на гладкие мышцы полых органов не изучено.

Цель исследования. Анализ влияния ботулотоксина А на тонус гладких мышц толстой кишки в эксперименте.

Материал и методы. Работа проведена на 15 лабораторных крысах Sprague Dawley. Влияние ботулотоксина А на тонус гладкой мускулатуры толстой кишки оценивали с помощью измерения напряжения стенки кишки и внутрипросветного давления.

Результаты. На 10-е сутки после введения ботулотоксина А в сегмент нисходящей ободочной кишки выявлено снижение давления в прямой кишке. Показатели напряжения стенки кишки до введения ботулинического токсина типа А, а также через 10 и 20 мин не различались. Показатели напряжения в зоне введения ботулотоксина типа А снизились на 81% на 10-е сутки после инъекции. Отмечено косвенное снижение тонуса гладких мышц в сегментах толстой кишки выше и ниже инъекции на 49 и 80% соответственно.

Заключение. Снижение ректального давления на 10-е сутки после введения ботулотоксина А находится в прямой зависимости от снижения бионапряжения вышележащих отделов. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования для оценки влияния токсина на «нетаргетные» гладкие мышцы.

Ключевые слова: дети, ботулинический токсин, запор, эксперимент, диссинергическая дефекация.

Для цитирования: Пименова Е.С., Королев Г.А., Загребина А.А., Романова О.Е., Морозов Д.А. Новые данные о влиянии ботулинического токсина А на гладкие мышцы толстой кишки в эксперименте. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 88–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-88-93

A-type botulinum toxin blocks presynaptic production of acetylcholine, thereby disrupting neuromuscular transmission, and leading to flaccid muscle paresis. Injection of toxin into the internal anal sphincter is a new, minimally invasive, effective method of treating children with hypertonicity / achalasia of the sphincter, pelvic muscle dyssynergia, stool retention, secondary fecal incontinence from rectal overflow. The effect of A-type botulinum toxin on smooth muscles of hollow organs has not been yet studied.

Objective. To analyze the effect of A-type botulinum toxin on the tone of the smooth muscles of the colon in the experiment.

Material and methods. The scientists examined 15 laboratory Sprague Dawley rats. The effect of A-type botulinum toxin on the tone of the smooth muscles of the large intestine was assessed by measuring the stress of the intestinal wall and intraluminal pressure.

Results. The scientists revealed a decrease in pressure in the rectum on the 10th day after the injection of A-type botulinum toxin into the segment of the descending colon. The indices of the intestinal wall tension did not differ before the administration of A-type botulinum toxin, as well as in 10 and 20 minutes. The tension in the administration area of A-type botulinum toxin decreased by 81% on the 10th day after injection. There was an indirect decrease in smooth muscle tone in the segments of the colon above and below the injection by 49 and 80%, respectively.

Conclusion. The decrease in rectal pressure on the 10th day after the administration of A-type botulinum toxin directly depends upon the decrease in the biovoltage of the overlying sections. Further basic research is needed to assess the effect of the toxin on non-targeted smooth muscle.

Key words: children, A-type botulinum toxin, constipation, experiment, dyssynergic defecation.

For citation: Pimenova E.S., Korolev G.A., Zagrebina A.A., Romanova O.E., Morozov D.A. New data on the effect of A-type botulinum toxin on the colon smooth muscles in the experiment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 88–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-88-93

Ботулинический токсин А — это нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum*. Токсин блокирует пресинаптическую выработку ацетилхолина, тем самым

нарушая проведение нервно-мышечной иннервации, и приводит к вялому парезу мышц [1]. Это свойство ботулинического токсина А используется в терапевтических целях при выраженном мышечном спазме.

У детей ботулинический токсин А впервые был разрешен к применению в 1989 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) для лечения страбизма и блефароспазма. За два десятилетия его начали использовать в детской практике не только при спастическом поражении поперечнополосатой мускулатуры, но и при дистонии гладких мышц, например при гастропарезе с гипертонусом пилоруса, болезни Гиршпрунга и ахалазии внутреннего анального сфинктера, хронических анальных трещинах, детрузорно-сфинктерной диссинергии и недержании мочи [2]. Ботулинический токсин А показал эффективность при синдроме короткой кишки, синдроме интраабдоминальной гипертензии в экспериментах [3–5].

В настоящее время ботулинический токсин А получает широкое применение в гастроэнтерологии и колопроктологии, в том числе детской. В течение последних 15 лет в литературе появились описания инъекционного введения ботулинического токсина А как нового и эффективного метода лечения повышенного тонуса анальных сфинктеров, запора и недержания кала, связанных с обструктивной дефекацией. Расслабление анальных сфинктеров после введения ботулинического токсина А приводит к безболезненному легкому опорожнению кишечника у пациентов в отсутствие нормальной релаксации мышц таза при дефекации [6–8]. Инъекционное введение ботулотоксина А во внутренний анальный сфинктер (гладкую мускулатуру дистальных отделов толстой кишки) – новый, миниинвазивный, эффективный метод лечения детей с задержкой стула, вторичным недержанием кала от переполнения прямой кишки. Одна из последних работ по результатам инъекционного

лечения ботулиническим токсином А большого числа детей с хроническим запором опубликована в 2017 г. коллегами из США. Авторы представили результат лечения 141 ребенка с запором. У 98 (70%) лечение было эффективным, у 60% детей удалось добиться увеличения частоты дефекации, у 44% – купировать боль при дефекации. Было отмечено, что лечение было эффективным не только у пациентов с зарегистрированным повышенным анальным давлением, но и у детей с нормальными показателями аноректальной манометрии [9]. Указывается, что при использовании терапевтических доз побочные эффекты от ботулинического токсина А редки (в зависимости от места введения – дисфагия, изжога, преходящая инконтиненция и пр.) [10].

Необходимо отметить, что окончательного понимания механизмов действия ботулинического токсина А, особенно эффектов, оказываемых на соседние ткани, так называемые нетаргетные мышцы, в настоящее время нет. Общепризнано такое свойство ботулинического токсина А, как диффузия. Проникновение препарата трансфасциально, в близлежащие мышцы, приводит к снижению силы их сокращения [11, 12]. Все исследования эффекта диффузии токсина посвящены сократительной способности поперечнополосатой мускулатуры, в то время как действие ботулинического токсина А на гладкие мышцы полых органов не изучалось.

Цель исследования: анализ влияния ботулинического токсина А на тонус гладких мышц толстой кишки в эксперименте.

Материал и методы

Экспериментальная работа выполнена на базе центрального вивария первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Одобрена локальным комитетом по этике, выполнена на основании «Евроконвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» и законодательства РФ. Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и пище по нормативам ГОСТ. Дохирургическое планирование составлено с учетом требований Американской ассоциации по аккредитации ухода за лабораторными животными (American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care).

Эксперимент выполнен на 15 беспородных самцах крыс Sprague Dawley. Средний возраст животных составил 26,3 нед (*Me* 27,5; *Mo* 27,5; *Min* 23; *Max* 27,5), средняя масса – 413,4 г (*Me* 400; *Min* 353; *Max* 474). Животные были разделены на 2 группы – экспериментальная группа ($n=10$), группа сравнения ($n=5$).

Для косвенной оценки тонуса мышц толстой кишки использовали внутривисцеральную манометрию и измерение бионапряжения стенки кишки вольтметром с двумя игольчатыми электродами. Для манометрии использовали газовый манометр СЕМ ДТ-8890 (давление измеряли в миллиметрах ртутного столба

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Пименова Евгения Сергеевна – доц. кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; врач-детский хирург Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0001-7206-5987

Королев Григорий Алексеевич – студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5730-3684

e-mail: KorolevGA@protonmail.com

Загребина Александра Алексеевна – студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-9347-5042

Романова Ольга Евгеньевна – студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-2898-1528

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Морозов Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, врач-детский хирург Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0002-1940-1395

109074 Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

в течение 1 мин). Для измерения бионапряжения применяли аналоговый двухканальный вольтметр переменного тока МСР MV-2172 (бионапряжение измеряли в милливольтгах в течение 10 с). Манипуляции проводили под общим обезболиванием: тилетамин гидрохлорид + золазепам гидрохлорид 15 мг/кг внутримышечно. Периоперационная антибиотикопрофилактика – нифуроксазид 0,05 мл внутримышечно, обезболивание после операции – метамизол натрия 0,1 мл подкожно. После введения в наркоз всем крысам измеряли давление в просвете прямой кишки, затем выполняли срединную лапаротомию, ревизию органов брюшной полости. По вскрытии брюшной полости под визуальным контролем измеряли давление в просвете нисходящей ободочной кишки, а также бионапряжение в трех участках ободочной кишки: на границе средней и верхней трети нисходящей ободочной кишки (участок В), на 2 см ниже (участок А) и в участке поперечной ободочной кишки (участок С).

В экспериментальной группе после измерения исходного бионапряжения интрамурально вводили ботулотоксин А в стенку нисходящей ободочной кишки (участок В) из расчета 6 ед/кг (разведение препарата в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия; 1 ед в 0,1 мл). Непосредственно после введения ботулинического токсина А повторно выполняли измерение бионапряжения в трех участках (А, В, С) и измерение давления в нисходящей ободочной кишке. Аналогичные измерения проводили через 10 и 20 мин после введения (рис. 1). Затем послойно ушивали переднюю брюшную стенку и измеряли давление в прямой кишке. Крысам из группы сравнения ботулинический токсин А не вводили. Повторную лапаротомию и соот-

ветствующие измерения давления и бионапряжения проводили через 10 дней, после чего выводили животных из эксперимента.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics. Учитывая небольшую выборку, применяли непараметрические методы статистики.

Результаты и обсуждение

Манометрия прямой кишки. Среднее давление в прямой кишке крыс экспериментальной группы до лапаротомии составило 0,9 мм рт.ст. (*Me* 0,895; *Min* 0,59; *Max* 1,309), после операции – 1,16 мм рт.ст. (*Me* 1,095; *Min* 0,43; *Max* 2,07). Различия статистически незначимы (критерий Манна–Уитни $U=45$, $p>0,05$). На 10-е сутки отметили значительное снижение ректального давления в экспериментальной группе (до отрицательных значений, учитывая использование газового манометра) –0,24 мм рт.ст. (*Me* –0,28; *Min* –3,71; *Max* 2,01). Различия статистически значимы (критерий Манна–Уитни $U=20$, $p<0,05$).

В группе сравнения среднее давление в прямой кишке до операции составило 1,12 мм рт.ст. (*Me* 1,014; *Min* 0,719; *Max* 1,31), после операции – 1,54 мм рт.ст. (*Me* 1,64; *Min* 0,16; *Max* 2,61). Различия статистически незначимы (критерий Манна–Уитни $U=10$, $p>0,05$). На 10-е сутки среднее ректальное давление существенно не изменилось и составило 2,086 мм рт.ст. (*Me* 2,06; *Min* 0,27; *Max* 4,05). Различия статистически незначимы (критерий Манна–Уитни $U=6$, $p>0,05$; рис. 2).

Манометрия нисходящей ободочной кишки. Среднее давление в нисходящей ободочной кишке у крыс экспериментальной группы после лапаро-

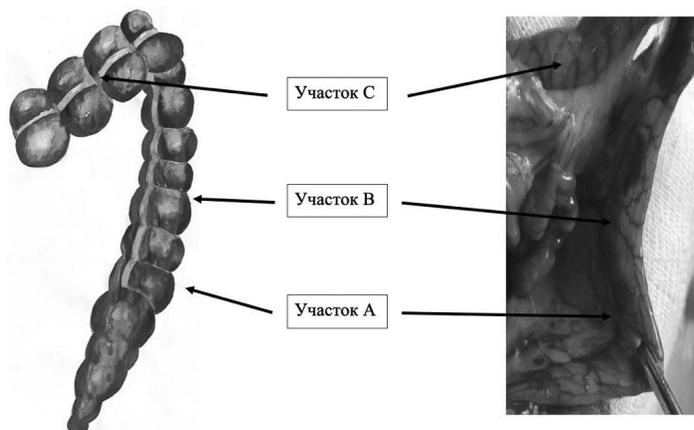


Рис. 1. Точки измерения бионапряжения и введения ботулинического токсина А (схема, выполненная авторами, и интраоперационная фотография).

Участок А – дистальный сегмент нисходящей ободочной кишки (на 2 см ниже введения токсина), участок В – место введения токсина, участок С – середина поперечно-ободочной кишки. Составлено авторами.

Fig. 1. The points for measuring biovoltage and injection of botulinum toxin A (the scheme made by the authors and an intraoperative photograph).

Section A – the distal segment of the descending colon (2 cm below the injection of the toxin), section B – the injection site of the toxin, section C – the middle of the transverse colon intestines. Compiled by the authors.

томии (до введения токсина) составило 2,2 мм рт.ст. (*Me* 2,145; *Min* 0,36; *Max* 5,28). Давление в том же сегменте сразу после введения ботулинического токсина А – 2,71 мм рт.ст. (*Me* 2,29; *Min* 0,85; *Max* 6,29), через 10 мин после введения токсина – 2,08 мм рт.ст. (*Me* 2,08; *Min* 0,62; *Max* 4,17), через 20 мин – 2,118 мм рт.ст. (*Me* 2,19; *Min* 0,69; *Max* 2,84), а через 10 сут – 2,24 мм рт.ст. (*Me* 1,77; *Min* –2,7; *Max* 9,2). При сравнительном анализе не обнаружено статистически значимых различий по разнице давления в нисходящей ободочной кишке. Отсутствие различий можно объяснить наполнением сегмента кишечника каловыми массами, что могло привести к повышению давления в паретичном участке.

Медиана давления в нисходящей ободочной кишке у крыс группы сравнения на всех этапах исследования варьировала от 1,25 до 4,05 мм рт.ст. В ходе сравнительного анализа результатов манометрии нисходящей ободочной кишки не установлено статистически значимых различий.

Бионапряжение. Среднее бионапряжение у крыс экспериментальной группы в участке А после лапаротомии (до введения токсина) составило 84,16 мВ (*Me* 87; *Min* 20,75; *Max* 175), непосредственно после введения ботулинического токсина А – 96,38 мВ (*Me* 90; *Min* 41,3; *Max* 150). Статистически значимых различий между бионапряжением после лапаротомии и сразу после введения токсина не выявлено (критерий Манна–Уитни $U=41,5$, $p>0,05$). Бионапряжение в участке А через 10 мин после введения ботулинического токсина А составило 109,47 мВ (*Me* – 91,5; *Min* – 63; *Max* – 210), через 20 мин – 105,36 мВ (*Me* 112,5; *Min* 23,125; *Max* 160). Различия

статистически незначимы (критерий Манна–Уитни $U=38$ и $35,5$ соответственно, $p>0,05$).

Среднее бионапряжение у крыс экспериментальной группы в участке В до введения токсина составило 146,3 мВ (*Me* 157,5; *Min* 70; *Max* 236,25), сразу после введения ботулинического токсина А – 148,25 мВ (*Me* 180; *Min* 30; *Max* 240), через 10 мин после введения токсина – 121,18 мВ (*Me* 115; *Min* 62,5; *Max* 210), через 20 мин – 141,45 мВ (*Me* 122,5; *Min* 55,125; *Max* 270). Статистически значимых различий не выявили (критерий Манна–Уитни $U=44$, 40 и $35,5$ соответственно, $p>0,05$).

Среднее бионапряжение у крыс экспериментальной группы в участке С до введения составило 170,5 мВ (*Me* 157,5; *Min* 80; *Max* 270), непосредственно после введения ботулинического токсина А – 166,5 мВ (*Me* 160; *Min* 27,5; *Max* 300), через 10 мин после введения ботулинического А – 154,06 мВ (*Me* 152,17; *Min* 111,25; *Max* 210), через 20 мин – 146,9 мВ (*Me* 135; *Min* 60; *Max* 256,25). Статистически значимых различий в течение операции между бионапряжением до введения ботулинического токсина А и после не выявили (критерий Манна–Уитни $U=47,5$; 41 и $38,5$ соответственно, $p>0,05$). На 10-е сутки после введения ботулинического токсина А отмечено статистически значимое снижение бионапряжения (тонуса стенки кишки) не только в зоне введения токсина, но и в сегментах кишки ниже и выше инъекции (рис. 3).

Медиана бионапряжения в группе сравнения на всех этапах исследования варьировала от 10,06 до 103,15 мВ (участок А), от 22,4 до 68,8 мВ (участок В), от 28,5 до 65,5 мВ (участок С). При анализе результатов бионапряжения крыс группы сравнения

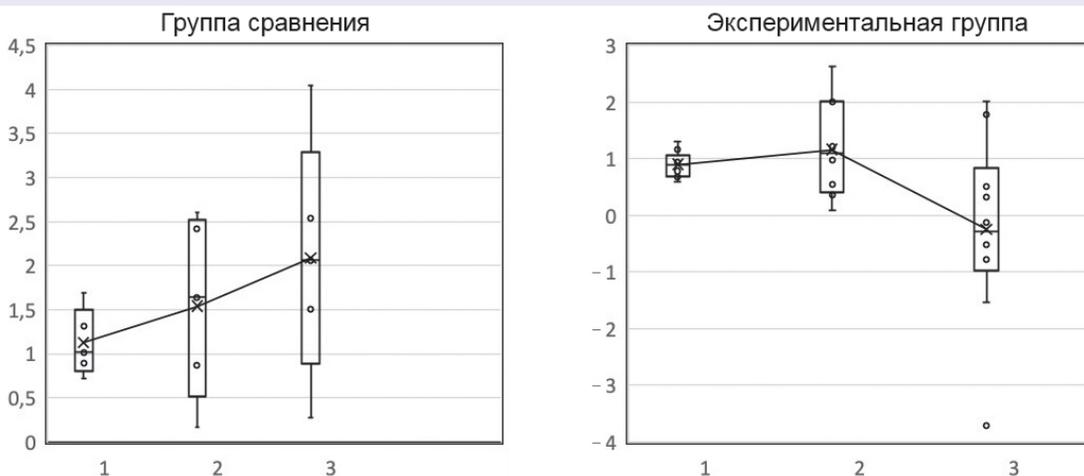


Рис. 2. Внутриспросветное давление в прямой кишке у крыс в экспериментальной группе и группе сравнения (мм рт.ст.) 1 – в прямой кишке до оперативного вмешательства; 2 – в прямой кишке после оперативного вмешательства; 3 – в прямой кишке на 10-е сутки эксперимента. Составлено авторами.
Fig. 2. Indices of intraluminal pressure in the rectum in rats in the experimental group and the comparison group (mm Hg). 1 – pressure in the rectum before surgery; 2 – pressure in the rectum after surgery; 3 – pressure in the rectum on the 10-th day of the experiment. Compiled by the authors.

на всех этапах исследования не выявлено статистически значимых различий.

Таким образом, отмечены косвенные признаки снижения тонуса стенки кишки в зоне введения ботулотоксина А (на 81%), а также в сегмен-

тах кишки ниже и выше инъекции (на 80 и 49% соответственно) (рис. 4). При анализе зависимости бионапряжения от внутрипросветного давления выявлена прямая корреляция между бионапряжением в участке А и давлением в прямой кишке в экс-

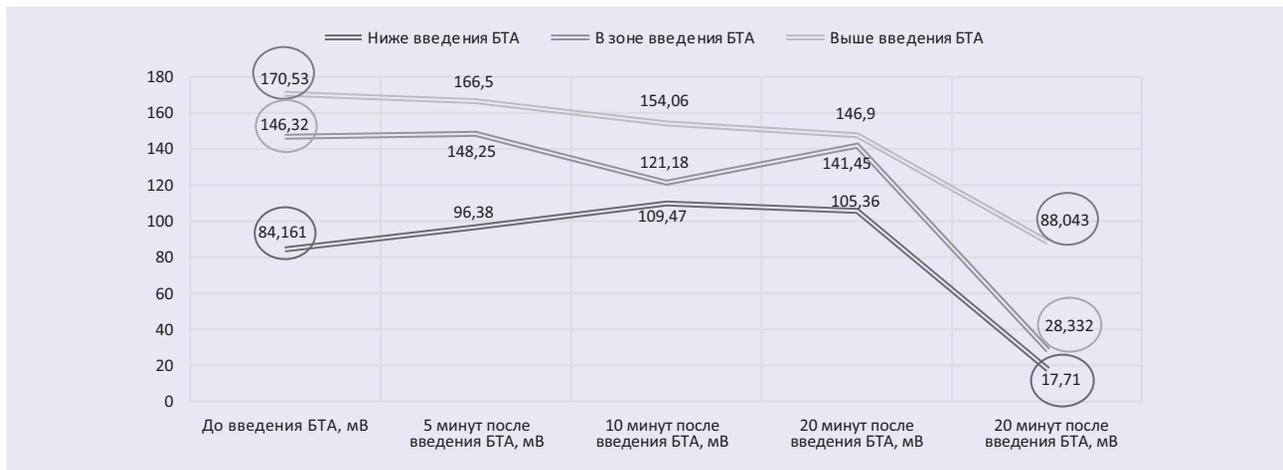


Рис. 3. Среднее бионапряжение (тонуса стенки кишки) в трех сегментах в различные сроки после введения ботулотоксина А. БТА – ботулинический токсин А; красный круг – статистически значимые различия среднего напряжения (тонуса стенки участка А) до введения токсина и через 10 сут (критерий Манна–Уитни $U=4, p<0,01$); зеленый круг – статистически значимые различия среднего напряжения (тонуса стенки участка В) до введения токсина и через 10 сут (критерий Манна–Уитни $U=0,5, p<0,01$); фиолетовый круг – статистически значимые различия среднего напряжения (тонуса стенки участка С) до введения токсина и через 10 сут (критерий Манна–Уитни $U=13, p<0,01$).

Fig. 3. Average bio-voltage (tonus of the intestinal wall) in three segments at different times after the introduction of botulinum toxin A.

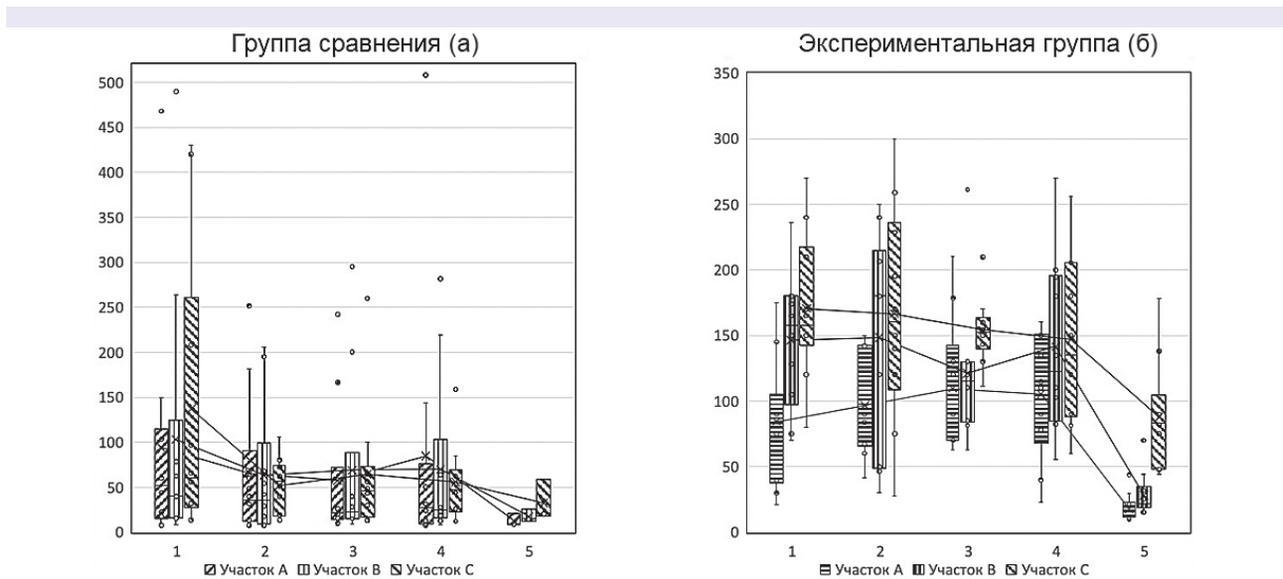


Рис. 4. Бионапряжение в трех участках ободочной кишки у крыс группы сравнения (а) и экспериментальной группы (б), мВ. а: 1 – после лапаротомии; 2 – через 5 мин после лапаротомии, 3 – через 10 мин после лапаротомии; 4 – через 20 мин после лапаротомии; 5 – на 10-е сутки;

б: 1 – после лапаротомии; 2 – после введения ботулотоксина А; 3 – через 10 мин после введения ботулотоксина А; 4 – через 20 мин после введения токсина; 5 – на 10-е сутки. Составлено авторами.

Fig. 4. Bio-voltage indices in three areas of the colon in rats of group comparison group (a) and experimental group (b), mV. а: 1 – after laparotomy; 2 – 5 minutes after laparotomy, 3 – 10 minutes later after laparotomy; 4 – after 20 minutes after laparotomy; 5 – 10 days;

б: 1 – after laparotomy; 2 – after the introduction of botulinum toxin A; 3 – 10 minutes after the injection of botulinum toxin A; 4 – 20 minutes after the injection of the toxin; 5 – 10 days. Compiled by the authors.

периментальной группе (коэффициент корреляции Спирмена 0,464, $p < 0,01$).

Выводы:

– на 10-е сутки после введения ботулинического токсина А в сегмент нисходящей ободочной кишки выявлено снижение давления в нижележащей прямой кишке;

– бионапряжение стенки кишки до введения ботулинического токсина А, а также через 10 и 20 мин после введения не различалось;

– отмечено снижение бионапряжения (тонуса стенки кишки) в зоне введения ботулинического токсина А на 81% на 10-е сутки после инъекции;

– отмечено снижение бионапряжения (тонуса стенки кишки) в сегментах выше и ниже инъекции на 49 и 80% соответственно;

– снижение ректального давления на 10-е сутки после введения ботулинического токсина А находится в прямой зависимости от снижения тонуса в дистальных отделах нисходящей ободочной кишки.

Заключение

Снижение тонуса гладкой мускулатуры кишечника отмечается как в зоне непосредственного введения ботулотоксина, так и в ниже- и вышележащих отделах кишки. Эффект можно объяснить диффузией препарата по мезентериальной или интрамуральной сосудистой сети. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования для оценки влияния токсина на «нетаргетные» гладкие мышцы, а также для выявления закономерностей диффузии в зависимости от дозы вводимого препарата, точек введения, особенностей мезентериального кровотока.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Brodsky M.A., Swope D.M., Grimes D. Diffusion of Botulinum Toxins. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY) 2012; 2: tre-02-85-417-1. DOI: 10.7916/D88W3C1M
2. Arbizu R.A., Rodriguez L. Use of Clostridium botulinum toxin in gastrointestinal motility disorders in children. World J Gastrointest Endosc 2015; 7(5): 433–437. DOI: 10.4253/wjge.v7.i5.433
3. Marques I.C.S., Minto S.B., Marques M.Q., Ribeiro J., Moraes P.C., Sbragia Neto L. et al. Botulinum toxin as a treatment for short bowel syndrome in rats. Acta Cir Bras 2019; 34(7): e201900705. DOI: 10.1590/s0102-865020190070000005
4. Cakmak M., Caglayan F., Somuncu S., Leventoglu A., Ulu-soy S., Akman H. et al. Effect of paralysis of the abdominal wall muscles by botulinum A toxin to intraabdominal pressure: an experimental study. J Pediatr Surg 2006; 41(4): 821–825
5. Николаев С.Н., Меновицкова Л.Б., Коварский С.Л., Лазишвили М.Н., Склярва Т.А. Лечение дисфункций нижних мочевых путей у детей с миелодисплазией с помощью ботулинического токсина типа А. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93(2): 58–61. [Nikolaev S.N., Menovshchikova L.B., Kovarskij S.L., Lazishvili M.N., Sklyarova T.A. Treatment of lower urinary tract dysfunctions in children with myelodysplasia using botulinum toxin type A. PEDIATRIA – Zhurnal im G.N. Speranskogo 2014; 93(2): 58–61. (in Russ.)]
6. Irani K., Rodriguez L., Doody D.P., Goldstein A.M. Botulinum toxin for the treatment of chronic constipation in children with internal anal sphincter dysfunction. Pediatr Surg Int 2008; 24(7): 779–783. DOI: 10.1007/s00383-008-2171-3
7. Chumpitazi B.P., Fishman S.J., Nurko S. Long-term clinical outcome after botulinum toxin injection in children with non-relaxing internal anal sphincter. Am J Gastroenterol 2009; 104(4): 976–983. DOI: 10.1038/ajg.2008.110
8. Minkes R.K., Langer J.C. A prospective study of botulinum toxin for internal anal sphincter hypertonicity in children with Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 2000; 35(12): 1733–1736. DOI: 10.1053/jpsu.2000.19234
9. Zar-Kessler C., Kuo B., Belkind-Gerson J. Botulinum toxin injection for childhood constipation is safe and can be effective regardless of anal sphincter dynamics. J Pediatr Surg 2018; 53(4): 693–697. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.007
10. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. Toxins (Basel) 2012; 4(10): 913–939. DOI: 10.3390/toxins4100913
11. Yaraskavitch M., Leonard T., Herzog W. Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle. J Biomech 2008; 41(4): 897–902. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2007.11.016
12. Fortuna R., Horisberger M., Vaz M.A., Van der Marel R., Herzog W. The effects of electrical stimulation exercise on muscles injected with botulinum toxin type-A (botox). J Biomech 2013; 46(1): 36–42. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.09.025

Поступила: 23.07.21

Received on: 2021.07.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.