



Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии

МАТЕРИАЛЫ

международной научно-практической конференции,
приуроченной к 80-летию член-корреспондента РАН,
д-ра мед. наук, профессора Д. В. Баженова

14 октября 2022 года, г. Тверь, Россия



КЛИНИКА
ФОМИНА



ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МОРФОЛОГИИ

МАТЕРИАЛЫ

Международной научно-практической конференции,
приуроченной к 80-летию член-корреспондента РАН,
доктора медицинских наук, профессора
Дмитрия Васильевича Баженова

Россия, г. Тверь, 14 октября 2022 г.



Тверь
Редакционно-издательский центр
Тверского государственного
медицинского университета
2022

УДК 611
ББК 53.0
А 437

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ: Л. В. Чичановская, В. Г. Шестакова (отв. редактор),
А. Г. Иванов, М. Б. Петрова, С.А. Ульяновская,
С. И. Волков, Ю. В. Козловская, В. М. Калиниченко.

Рецензенты:

Клочкова С. В., д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» профессор кафедры анатомии человека;

Степанова И. П., д-р мед. наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии.

Оформление пристатейных списков литературы сотрудники библиотеки:
Н. В. Дробнич, М. А. Сухоручкина, Г. В. Шевелева, Н. А. Буданова

Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии :
А 437 материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии», приуроченной к 80-летию член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Васильевича Баженова / Тверской гос. мед. ун-т ; редкол.: Л. В. Чичановская, В. Г. Шестакова, А. Г. Иванов [и др.] ; отв. ред. В. Г. Шестакова. – Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2022. – 609 с. – ISBN 978-5-8388-0251-4. – URL: www.repo.tvergma.ru. – Текст : электронный.

В настоящем сборнике представлены материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии», приуроченной к 80-летию член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Васильевича Баженова.

Сборник содержит основные направления научно-практических исследований ведущих морфологов России и стран ближнего зарубежья, а также труды молодых ученых и аспирантов. Публикации представлены в соответствии с планом проведения конференции и касаются вопросов экспериментальной и клинической морфологии; гистогенеза органов и тканей; интегративной антропонутрициологии; вариантной и возрастной анатомии; биоэтических проблемы морфологических исследований; актуальных вопросов преподавания морфологических дисциплин.

Материалы конференции рекомендуются для научных работников, преподавателей и обучающихся медицинских, биологических и ветеринарных вузов.

УДК 611
ББК 53.0

ISBN 978-5-8388-0251-4

© ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, 2022

© Оформление. Редакционно-издательский центр Тверского государственного медицинской университета, 2022

**ДМИТРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ БАЖЕНОВ – УЧЕНЫЙ,
ПЕДАГОГ И ОБЩЕСТВЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**



22 августа 2022 года исполнилось 80 лет профессору кафедры анатомии Тверского государственного медицинского университета, член-корреспонденту Российской Академии Наук, доктору медицинских наук, профессору Дмитрию Васильевичу Баженову – выдающемуся ученому, педагогу и общественному деятелю.

В день своего рождения, 22 августа 1964 г., Дмитрий Васильевич стал студентом лечебного факультета Калининского государственного медицинского института (ныне – Тверской государственной медицинской академии), который окончил с «красным» дипломом в 1970 г.

Личностные качества и жизненная позиция Д. В. Баженова формируются в годы обучения в институте, которые помогли ему в дальнейшем стать ученым, педагогом и общественным деятелем.

С I курса он начал заниматься в кружке СНО кафедры гистологии. Активная и плодотворная научно-исследовательская работа под руководством заведующего кафедрой профессора А. П. Гладкого и доцента Н. И. Вержбицкой повлияла на становление Дмитрия Васильевича как ученого, на развитие его способностей и формирование научного фундамента будущих исследований, а также позволила ему выполнить целый ряд научных работ, которые легли в основу будущей кандидатской диссертации.

В студенческие годы проявились и в дальнейшем раскрылись многосторонние лидерские способности Д. В. Баженова. Он являлся старостой курса, капитаном сборной команды института по баскетболу, членом партбюро лечебного факультета и института, а затем секретарем парткома института, членом бюро райкома и горкома партии, депутатом и председателем Тверской городской Думы. Принципиальность и чувство справедливости, доброжелательность и добросовестность – это те качества, которые делали Дмитрия Васильевича лидером, безусловным авторитетом в коллективах, которые возглавлял.

Завершив обучение в институте, Дмитрий Васильевич решил продолжить образование в аспирантуре, но Великое перуанское землетрясение 1970 г. изменило его планы. В числе первых, кто протянул руку помощи перуанцам, были советские люди. В считанные дни комитет молодежных организаций СССР и ЦК ВЛКСМ сформировал из добровольцев молодежный медицинский отряд, в который вошли врачи различных специальностей, студенты старших курсов медицинских вузов, фельдшера скорой помощи, альпинисты, переводчики. В этот отряд был зачислен Дмитрий Васильевич. Члены отряда оказывали перуанскому народу различные виды медико-профилактической помощи населению – принимали роды, делали прививки, проводили профилактические осмотры, лечили и удаляли зубы.

Прошло 30 лет и правительство Перу высоко оценило вклад советских медиков в интернациональную гуманитарную акцию, наградив 13 членов отряда, в том числе и Д. В. Баженова, орденом «За заслуги и выдающуюся деятельность с титулом Командора». Одновременно он был награжден медалью МЧС России «Участнику чрезвычайных гуманитарных операций».

Вернувшись из командировки в Перу, Д. В. Баженов продолжил обучение в аспирантуре на кафедре гистологии. Темой своей кандидатской диссертации он выбрал «Гистогенез и восстановительные способности мышечной оболочки толстой кишки», которую выполнил под руководством профессора А. П. Гладкого и досрочно защитил в 1973 г. Затем он работал на этой кафедре ассистентом, старшим преподавателем, а с 1980 г. – доцентом.

Многие ученые института оказали влияние на становление Дмитрия Васильевича как ученого, на развитие его способностей и формирование научного фундамента его будущих исследований. Нельзя не вспомнить профессора И. С. Кудрина – основателя Тверской анатомической школы, замечательного ученого и прекрасного человека.

В 1989 году после защиты диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Мышечные ткани пищевода (актуальные вопросы гистогенеза, структурной организации и регенерации)» Д. В. Баженов возглавил кафедру анатомии, а в 1990 г. ему присваивается звание профессора.

Д. В. Баженов руководил кафедрой анатомии 29 лет, в настоящее время он является профессором кафедры, продолжая научную деятельность и занимая активную жизненную позицию.

Д. В. Баженов принимал активное участие в подготовке высококвалифицированных медицинских кадров для зарубежных стран, интеграции и продвижении университета в международное научно-образовательное пространство. Руководство подготовкой врачебных кадров для зарубежных стран он начал в 1989 г. будучи деканом. С 1991 по 2013 гг. он являлся проректором по работе с иностранными учащимися и международным связям.

Д. В. Баженов имеет широкую известность в России и за рубежом как ученый, педагог и общественный деятель. Так, он является действительным членом РАЕН (1997 г.), с 2004 г. – член-корреспондентом РАМН (с 2015 г. – РАН), член-кор-

респондентом академии медико-технических наук, действительным членом национальной академии ювенологии. В 2007–2016 гг. являлся Президентом Международной ассоциации морфологов (МАМ), а ныне – Почетный президент; был председателем оргкомитетов пяти Конгрессов МАМ в: Бухаре (2008 г.), Ярославле (2010 г.), Самаре (2012 г.), Тюмени (2014 г.), Петрозаводске (2016 г.). В разные годы профессор Д. В. Баженов являлся членом Экспертного Совета ВАК России по медицине, членом Координационно-консультативного Совета по международной деятельности Минздравсоцразвития России, членом Координационного Совета центров довузовской подготовки иностранных граждан при Минобрнауки России. В настоящее время он член Ученого и Диссертационного Советов; член проблемной комиссии Научного Совета при НИИ морфологии человека; член УМК УМО по анатомии человека; член бюро секции медико-биологических наук отделения медицинских наук РАН; вице-президент Всероссийского научного общества анатомов, гистологов, эмбриологов (АГЭ); член правления Российского общества нейроморфологов; член Российской анатомической номенклатурной комиссии Минздрава России; член редколлегии журналов: «Морфология», «Российские морфологические ведомости», «Верхневолжский медицинский журнал»; научный редактор журнала «Журнал анатомии и гистопатологии».

Научные заслуги, плодотворная педагогическая и общественная деятельность Дмитрия Васильевича получили высокую оценку и отмечены многими наградами и званиями нашей страны: знаком «Отличнику здравоохранения СССР», орденом «Знак Почета», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», почетным званием «Заслуженный работник Высшей школы Российской Федерации», высшей наградой Тверской области – Почетным знаком Губернатора Тверской области «Крест святого Михаила Тверского», а также дипломом премии РАМН им. В. П. Воробьева за лучшую научную работу по нормальной анатомии (2009 г.).

В 2014 г. во время работы Объединенного XII конгресса МАМ и VII съезда Российского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (г. Тюмень) за большой вклад в развитие морфологии Дмитрий Васильевич был награжден памятной медалью «За большие заслуги в морфологии».

Дмитрий Васильевич Баженов имеет все основания гордиться своими достижениями, которых хватило бы не на одного человека. Широкая эрудиция и профессиональная память, способность преодолевать трудности, смелость и дух постоянного научно-исследовательского поиска, умение организовать и сплотить вокруг себя преданный делу коллектив – вот черты, характеризующие Дмитрия Васильевича как ученого, педагога и общественного деятеля.

Ректор Тверского ГМУ
д-р мед. наук, профессор

Л. В. Чичановская

Д.В.Баженов¹, В.В.Банин², В.Г. Шестакова³

¹ Кафедра анатомии человека

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

² Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии

Московского государственного медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова

³ Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

РЕГЕНЕРАЦИЯ РАН КОЖИ — ПРОЦЕСС, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РАЗВИТИЕМ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В ЗОНЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

В статье рассматриваются вопросы, связанные с микроциркуляцией и ангиогенезом при спонтанном и стимулированном заживлении полнослойных, обширных экспериментальных ран кожи. Проведенное гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование регенерационного процесса показало тесную морфофункциональную взаимосвязь пролиферативного потенциала и ангиогенеза в зоне заживления.

Ключевые слова: регенерация ран кожи, микроциркуляция, ангиогенез, пролиферация, иммуногистохимия.

D.V. Bazhenov¹, V.V. Banin², V.G. Shestakova³

¹ Tver State Medical University of Russia, Department of anatomy, Tver, Russia

² Yevdokimov MSMSU MOH, Department of histology, embryology and cytology, Moscow, Russia

³ Tver State Medical University of Russia, Department of histology, embryology and cytology, Tver, Russia

SKIN WOUND REGENERATION — A PROCESS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF THE MICROCIRCULATION BED IN THE ZONE OF DAMAGE

The article deals with issues related to microcirculation and angiogenesis during spontaneous and stimulated healing of full-thickness, extensive experimental skin wounds. The histological, immunohistochemical and morphometric study of the regeneration process showed a close morphofunctional relationship between the proliferative potential and angiogenesis in the healing zone.

Key words: regeneration of skin wounds, microcirculation, angiogenesis, proliferation, immunohistochemistry.

Введение

В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и только при регенерации поврежденных тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца и тому подобных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма они резко активизируются [1]. Изучение регенерации полнослойной обширной кожной раны при стимулированном ангиогенезе показало возможность по-новому взглянуть на процесс регенерации ран, рассмотреть формирование полноценного кожного регенерата в зависимости от интенсивности новообразования микрососудов [2, 3].

Материал и методы

Эксперимент был выполнен на 80 белых беспородных половозрелых крысах, подобранных по принципу аналогов с учетом массы тела (200–250 г), пола (самки) и возраста (6–8 мес.). Всем животным за сутки до операции удаляли волосяной покров на спинной стороне тела. С целью стандартизации размеров наносимых кожных дефектов животным на обработанное спиртом операционное поле наносили контуры раны с помощью трафарета смоченного раствором йода. Затем под наркозом («Золитил-100» в дозе 8 мк/кг) на дорсальной поверхности тела по границе отпечатка хирургическими остроконечными прямыми ножницами удаляли лоскут кожи с подкожной жировой клетчаткой. Таким образом у всех крыс были стандартные полнослойные кожные раны площадью 225 мм² и глубиной до мышечного слоя. Раневая поверхность составляла в среднем 14,5 % от площади тела. Было сформировано 2 группы: контрольная (n-40) и опытная (n-40). Крысам контрольной группы паравульнарно (по 0,05 мл справа и слева от раны на расстоянии 2 мм под углом 45°) двукратно (на 2 и 7 сутки) вводили 0,1 мл физиологического раствора. Животным опытной группы аналогичным способом вводили 0,1 мл раствора Неоваскулгена (препарат разработан ОАО «ИСКЧ», производство ведётся на базе Гематологического научного центра (ФГБУ ГНЦ) МЗСР РФ). Препарат представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Экспериментальные манипуляции выполнялись в соответствии с международно-признанными правилами обращения с лабораторными животными, в том числе «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», 1986 г. На работу получено разрешение Этического комитета ТГМУ (протокол № 9 от 14.10.13.). Биопсию выполняли на 7-е (12 животных из каждой группы (оставалось 28 крыс)), 14-е (12 животных из каждой группы (оставалось 16 крыс)) и 21-е сутки (16 животных из каждой группы). Биоптаты кожи и подлежащих тканей из краев ран размерами 1,5×1,5 см фиксировали 10 %-м раствором нейтрального забуференного формалина (рН 7,4) в течение 24 ч, с дальнейшим обезвоживанием в батарее спиртов и изготовлением парафиновых блоков [4]. На микротоме Microm HM 430 (Microm International GmbH part of Thermo Fisher Scientific, Walldorf, Germany) изготавливали гистологические препараты (шаг 4 микрона), окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. Для оценки структур регенерата использовали методику микроскопической морфометрии. Подсчитывали количество сосудов в 10 полях зрения микроскопа (при увеличении 600), определяли размеры новообразованных структур регенерата: высоту струпа, лейкоцитарного вала, грануляционной ткани, пограничной зоны эпителия и протяженность эпителиального клина с помощью исследовательского микроскопа Olympus CX21 (страна изготовитель — Китай), видеокамеры MC-10 и пакета программ MCviewSetup, MCviewDshowSetup и MCviewTwainSetup (ООО «ЛОМО-микроанализ», Санкт-

Петербург, Россия). Цифровой материал подвергали статистической обработке по общепринятой методике, с использованием пакета программ Excel [5]. Критический уровень статистической значимости принимался за 0,05 (p).

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование репарации кожи в условиях стимулированного ангиогенеза позволило выявить некоторые особенности регенерации полнослойной раны кожи в эксперименте.

Исследование проводилось на крысах линии Wistar-Kyoto (WKY) в возрасте 12 недель. Эксперимент проводился в соответствии с протоколом, одобренным этическим комитетом. Крысы были разделены на контрольную группу и группу, получившую плазмиду pCMV-VEGF165. Через 7, 14 и 21 сутки после операции проводились измерения. Статистический анализ проводился с помощью программы Excel.

Таблица 1

Количество сосудов грануляционной ткани раны кожи спины крыс контрольной группы на 7, 14, 21 сутки эксперимента

Этап эксперимента	7 суток	14 суток	21 сутки
Количество сосудов грануляционной ткани	6,5±1,10	15,9±1,90	10,9±1,30
n	40		

Таблица 2

Количество сосудов грануляционной ткани раны кожи спины крыс с опытной группы на 7, 14, 21 сутки эксперимента

Этап эксперимента	7 суток	14 суток	21 сутки
Количество сосудов грануляционной ткани	15,3±1,20	29,2±2,00	19,2±1,70
n	40		

Применение плазмиды pCMV-VEGF165 вызывало сокращение сроков воспалительной реакции в ране, ускоряло формирование грануляционной ткани, активируя рост ее вертикально ориентированных микрососудов.

На 7 и 14 сутки высота лейкоцитарного вала была меньше контрольных цифр в 1,2 и 2,1 раза соответственно; а глубина грануляционной через 7 суток выше в 1,3 раза, а через 14 — ниже в 1,1 раза. На тех же сроках наблюдалось превышение показателей плотности сосудов в опытной группе на ранних сроках в 2,2 раза, а на 14 и 21 сутки в 1,7 раза и 1,9 раза соответственно. Данные доплерографии убедительно показывают увеличение суммарной площади поперечного сечения сосудов, сопровождающееся снижением скорости кровотока в разветвленной капиллярной сети, что соответствует данным микроскопической морфометрии.

Стимуляция ангиогенеза сопровождается дополнительной экспрессией генов, кодирующих эндотелиальный фактор роста сосудов. Это влечет за собой увеличение числа пролиферирующих клеток в областях новообразования сосудов и экспрессирующих рецептор к эндотелиальному фактору роста сосудов. Данный факт

подтвержден иммуногистохимическим методом исследования с использованием маркеров к Ki-67 и PCNA и показал, рост количества и степени мечения пролиферирующих клеток по сравнению с контролем. Наибольшая пролиферативная активность клеток в опытной группе отмечалась в дне и центре раны и связана с новообразованием микрососудов грануляционной ткани. Кроме того, при изучении микропрепаратов, полученных от животных опытной группы, в зоне повреждения было обнаружено превышение количества клеточных элементов фибробластического ряда почти в 2 раза, что явно указывает на новообразованные сосуды, как источник клеточного материала для регенераторного процесса.

Таким образом, увеличение нумерической плотности сосудов оказывает значительное влияние на течение воспалительной и пролиферативной фаз регенераторного процесса.

Стимуляция ангиогенеза в процессе репаративной регенерации приводит к качественным отличиям в формировании эпителиального и дермального регенерата кожи.

При спонтанном заживлении экспериментальной полнослойной кожной раны регенераторный процесс сопровождался ростом новых сосудов, необходимых для формирования грануляционной ткани, а затем их закономерной редукцией. Это явление подразумевает выработку многочисленных факторов: гемостаза, воспаления, цитокиновых факторов роста, клеточных взаимодействий, которые сопровождали и поддерживали закономерную, генетически детерминированную смену фаз регенерации. Многочисленные предшествующие исследования показали, что при ослабленном ангиогенезе процесс заживления ухудшается и замедляется, что всегда наблюдается при патологических состояниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляции в тканях (например, сахарном диабете, варикозном расширении вен, облитерирующем эндартериите, авитаминозах). Наблюдение за течением регенераторного процесса при спонтанном заживлении в контрольной группе показало, что он всегда завершается формированием рубца. Эти сведения совпадают с результатами, полученными Омелянченко Н.П. [6].

Однако в условиях применения плазмидной ДНК pCMV-VEGF165, проангиогенное действие которой проявляется в ускорении и пролонгировании формирования новых сосудов в зоне повреждения, а также, увеличении их плотности, наблюдались значительные отличия в качестве и сроках эпителизации дефекта. Данные морфометрии показали, что толщина эпителия на границе на 7 и на 14 сутки преобладала над контрольными значениями в 1,4 и 1,1 раза соответственно; толщина эпителиального пласта была выше в 1,7 и 1,5 раза, а протяженность эпителия была в 1,5 раза больше, чем в контроле. По-видимому, активное новообразование микрососудов приводило к усиленному и пролонгированному кровоснабжению эпителиального регенерата. Вследствие чего увеличивалась скорость эпителизации раны и тем самым сокращались сроки ее заживления на 2,2 дня.

Отличительной особенностью эпителизации в условиях стимулированного ангиогенеза являлся рост молодого эпителия с образованием сосочкового слоя

дермы на всем протяжении, и с формированием производных кожи, что было подтверждено наличием статистически достоверных различий в парах контроль-опыт ($p < 0,05$).

У крыс волосяной покров имеет среднюю плотность фолликулов $1600/\text{см}^2$ [7]. Волосяной фолликул и связанные с ним сальные железы образуют «комплекс волосяных фолликулов», сгруппированных по два или три. Сосудистая сеть кожи состоит из двух горизонтальных сетей: первичной и дермальной сети микрососудов, окружающих волосяные фолликулы. Вертикальные сосуды, соединяющие две сети, проходят вдоль больших волосяных фолликулов. При спонтанной регенерации результатом заживления полнослойной раны является развитие плотной неоформленной соединительной ткани, прикрытой тонким эпидермисом с гладкой эпидермально-дермальной границей. При стимуляции ангиогенеза зона регенерации кожи практически не отличается от прилежащей к ней интактной и содержит все придатки. Таким образом, при интенсивном развитии микрососудов формируется полноценный тканеспецифический регенерат.

Репаративная регенерация при стимуляции ангиогенеза сопровождается усиленной пролиферацией клеточных элементов в периваскулярных зонах.

Стимулирующий эффект ангиогенеза заключается в возможности манипуляции интенсивностью трофики тканей при обеспечении факторами роста [8]. Это подтверждает факт, что главным механизмом регуляции процессов ангиогенеза является высвобождение проангиогенных факторов, и в первую очередь VEGF, источниками которых могут быть эндотелиальные клетки, тучные, макрофаги и другие типы клеток, которые регулируют взаимодействие клеток друг с другом и компонентами внутриклеточного матрикса, способствуя активации, миграции, пролиферации эндотелиальных клеток и неоваскуляризации. Процесс ангиогенеза состоит из следующих этапов: активация эндотелиоцитов, выделение активированными эндотелиоцитами протеаз, разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиоцитов в интерстициальное пространство, пролиферация эндотелиоцитов, формирование новых незрелых капиллярных петель. Логично предположить, что усиление пролиферативной активности коррелирует с усилением метаболизма в регенерирующих тканях.

Заключение

В результате проведенной морфометрии и статистической обработки полученных данных, нами были выявлены достоверные различия между количеством сосудов грануляционной ткани кожной раны у животных опытной группы на 7,14,21 сутки эксперимента. По сравнению с контрольными значениями количественные показатели в опытной группе на 7 сутки были выше в 2,3 раза, на 14 сутки — 1,8 раза и на 21 сутки — 1,7 раза. В препаратах опытной группы животных было отмечено превышение доли клеток, экспрессирующих VEGFR1 в грануляционной ткани регенерата по сравнению контролем через 7 дней после операции в среднем в 2,0 раза, а через 14 дней — 1,5 раза. Таким образом, очевидно, что прослеживается тесная взаимосвязь, между событиями, развивающимися в мик-

роциркуляторном русле и пролиферативными явлениями, обеспечивающими активный и полноценный регенеративный процесс.

Литература

1. Ангиогенез: программное обеспечение для исследования феномена и вопросы количественной оценки гистологических изображений / М. В. Спринджук, В. А. Ковалев, А. П. Кончиц [и др.]. — Текст : электронный // Врач и информационные технологии. — 2010. — №3. — С. 38-46. — URL: // <https://www.idmz.ru/jurnali/vrachi-informatsionnye-tekhnologii/2010/3> (дата обращения: 08.09.2022).
2. Влияние плазмиды pcmv-vegfr165 на репарацию полнослойной раны кожи в эксперименте / В. Г. Шестакова, В. В. Банин, Р. В. Деев, Д. В. Баженов. — DOI: 10.23868/201912028. — Текст : непосредственный // Гены и клетки. — 2019. — Т. 14, №4. — С. — 25-28.
3. Юшков, Б. Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации / Б. Г. Юшков. — Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т.16 (4). — С. 94–105.
4. Гистологическая техника : учебное пособие / В. В. Семченко, С. Ф. Барашкова, В. Н. Ноздрин, В. Н. Артемьев. — 3-е изд., доп. и перераб. — Омск ; Орел : Омская областная типография, 2006. — 290 с. — ISBN 5-87367-025-0. — Текст : непосредственный.
5. Борздова, Т. В. Основы статистического анализа и обработка данных с применением Microsoft Excel : учебное пособие / Т. В. Борздова. — Минск : ГИУСТ БГУ, 2011. — 109 с. — ISBN 978-985-491-062-8. — Текст : непосредственный.
6. Омеляненко, Н. П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). В 2 томах, Т. 1 / Н. П. Омеляненко, Л. И. Слуцкий ; под ред. С. П. Миронова ; Федеральное государственное учреждение Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий. — Москва : Известия, 2009. — 380 с. — ISBN 978-5-206-00740-4. — Текст : непосредственный.
7. Шаповалов, Д. А. Особенности строения кожи крыс в норме и при действии пирогенала / Д. А. Шаповалов, А. П. Голуб. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2008. — Т. II, № 2. — С. 71-74.
8. Madeddu, P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regenerations / P. Madeddu. — Text : direct // Exp. Physiol. — 2005. — Vol. 90, № 3. — P. 315-326.
9. Шестакова Валерия Геннадьевна (контактное лицо) — доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Миздрава России, (4822) 34-30-18, gist.tgmu@mail.ru

Х.А.Абдувосидов^{1,2}, С.М.Чудных^{1,2}, И.А.Чекмарева³, В.У.Макоев¹, Е.А.Макеева¹

¹ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логинова ДЗМ»

³ ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ЛИЦ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

В статье отражены результаты клинико-морфологического исследования 375 пациентов, страдающих венозными трофическими язвами. Все пациенты разделены на три возрастные группы согласно классификации ВОЗ, на группу лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Исследование показало, что у пациентов пожилого и старческого возраста венозные трофические язвы имеют более длительное течение, при этом площадь язв значимо больше по сравнению с пациентами среднего возраста. У пациентов пожилого и старческого возраста поверхность трофических язв в основном представлена дегенеративно-воспалительным типом цитогрaмм, на фоне чего имеет место статистически достоверное снижение иммунокомпетентных клеток и фибробластов. Морфологические исследования свидетельствуют, что на фоне инволютивных изменений и длительно текущего хронического воспаления у больных пожилого и старческого возраста в зоне трофических язв имеют место более выраженные морфологические изменения, характеризующиеся выраженными изменениями как на тканевом, так и на клеточном уровне, пагубно влияющих на регенеративную способность. Все указанные обстоятельства, соответственно, затрудняют лечение данного контингента пациентов, и определяют обязательный комплексный подход к их лечению.

Ключевые слова: морфология, трофическая язва, лица пожилого и старческого возраста, хроническая венозная недостаточность.

H.A.Abduvosidov^{1,2}, S.M.Chudnikh^{1,2}, I.A.Chekmareva³, V.U. Makoev¹, E.A. Makeeva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

² Federal State Budgetary Institution «Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Ministry of Health of the Russian Federation»

³ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky, Ministry of Health of the Russian Federation»

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THROPHIC VENOUS ULCERS IN PATIENTS WITH DIFFERENT AGE GROUPS

The article reflects the results of clinical and morphological study of 375 patients suffering from venous trophic ulcers. All patients are divided into three age groups according to the WHO classification: middle — aged, elderly and senile patients. The study showed that in elderly and senile group patients venous trophic ulcers have a longer course and the area of ulcers is significantly larger than in middle-aged group. In the elderly and senile group patients surface of trophic ulcers is mainly represented by a degenerative-inflammatory type of cytograms which results in statistically significant decrease in immunocompetent cells and fibroblasts. Morphological studies suggest that because of degenerative changes and long-term chronic inflammation in elderly and senile group patients inflammation actively seen in the trophic ulcer zones and morphological changes

are characterized by pronounced changes in both the tissue and cellular levels that adversely affect regenerative ability. All these circumstances complicate the treatment and prognosis of this group of patients.

Key words: *morphology, trophic ulcers, elderly and senile patients, chronic venous insufficiency.*

Введение

Одним из распространенных заболеваний у людей старше 60 лет является хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей [1, 2]. Заболевание характеризуется венозным застоем, при этом со временем нарушается деятельность микроциркуляторного русла, что приводит к грубым морфологическим изменениям мягких тканей. Одним из осложнений ХВН является формирование трофических изменений кожи нижних конечностей, таких как липодерматосклероз или рубцовые изменения мягких тканей и образование трофических язв [3]. По статистическим данным трофическими язвами страдают до 5 % лиц старше 60 лет [4].

Возрастные изменения у лиц старше 60 лет, связанные с наличием сопутствующих заболеваний, приводящих к функциональной недостаточности органов и систем, а также часто встречающимся низким социальным положением, делают хирургическое лечение лиц пожилого и старческого возраста достаточно сложной медико-социальной проблемой. [5] Социальная значимость лечения венозных трофических язв обусловлена низкой способностью к заживлению язв, частыми рецидивами, приводящими к снижению качества жизни пожилых людей. [6] Низкий социальный статус лиц пожилого и старческого возраста, связанный с одиночным проживанием, когнитивными нарушениями, приводящими к снижению уровня самообслуживания, наличие декомпенсированных форм сердечно-сосудистых заболеваний усугубляет клиническое течение венозных трофических язв у данного контингента больных [3, 4].

На сегодняшний день актуальной остается проблема изучения патогенеза хронических ран. Новым витком в фундаментальном изучении патогенеза хронических ран является исследование так называемых клеточных мессенджеров (медиаторов) раневого процесса, т.е. межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий [7, 8]. Но в литературе мало встречается работ, посвященных морфологии трофических язв у лиц пожилого и старческого возраста, в организме которых происходят инволютивные процессы, тормозящие репарацию тканей.

Цель исследования

Оценить морфологические особенности трофических язв у лиц разных возрастных групп, страдающих хронической венозной недостаточностью нижних конечностей.

Материал и методы

Обследовано 375 больных, страдающих венозными трофическими язвами. Пациенты были разделены на три возрастные группы согласно классификации ВОЗ (табл. 1). Наиболее частой причиной, приводящей к ХВН, была варикозная болезнь нижних конечностей, в общей группе она выявлена у 232 (61,87 %) пациентов (табл. 1).

Распределение больных по возрасту и этиологии возникновения трофической язвы

Заболевания, приводящие к ХВН	Пациенты среднего возраста (n=94)	Пациенты пожилого возраста (n=146)	Пациенты старческого возраста (n=135)	Всего (n=375)
Варикозная болезнь	52 (55,32 %)	97 (66,44 %)	83 (61,48 %)	232 (61,87 %)
Постромботическая болезнь	42 (44,68 %)	49 (33,56 %)	52 (38,52 %)	143 (38,13 %)

Проведен анализ клинико-морфологического состояния трофических язв (длительность существования язв, площадь, интенсивность налета фибрина, степень и характер экссудации, состояние грануляционной ткани). Для клинической оценки выраженности налета фибрина на поверхности язвы использовали балльную шкалу: 0 баллов — отсутствие проявлений, 1 балл незначительные проявления, 2 балла умеренные проявления, 3 балла выраженные проявления, 4 баллами оценивали крайнюю степень выраженности симптома.

Нами проведен анализ морфологических данных. Цитологическое исследование язв проводилось с помощью метода «раневых отпечатков». Полученные мазки-отпечатки фиксировали в течении 2–3 мин в растворе фиксаторе-красителе по Май-Грюнвальду (эозин метиленовый синий), после чего окрашивали раствором красителя по Романовскому (азур-эозин). Изучен количественный состав нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов в десяти полях зрения микроскопа (объектив — 20, окуляр — 10) [9].

С целью изучения и выявления особенностей морфологических изменений тканей в зоне трофических язв у 50 пациентов в трех возрастных группах до лечения выполнено гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование кусочков краев и дна трофических язв. Для гистологического исследования кусочки биоптата помещали в 10 % раствор нейтрального формалина, затем обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации с последующим приготовлением парафиновых срезов, толщиной 5 мкм. Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 2 мкм по стандартной методике с применением следующей панели поликлональных антител: к гладкомышечному актину, CD34 (Dako, LabVisionFlex). Для электронно-микроскопического исследования биологический материал фиксировали в 2,5 % раствор глютарового альдегида, затем в 1 % растворе осмия. После дегидратации и пропитки в смоле биоптаты заливали в аралдитовую смолу. Из полученных блоков на ультратонкотоме LKB V (Швеция) изготавливались полутонкие, а после анализа ультратонкие срезы, которые после контрастирования исследовали в электронном микроскопе JEM 100 CX (Япония, JEOL) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Результаты и обсуждение

При анализе выявлено, что длительность течения трофической язвы в группе пациентов среднего возраста 14,5 [9–22] месяцев, у лиц пожилого возраста 36 [24–44] месяцев, что в два раза дольше чем у более молодых пациентов, различия были статистически значимыми ($p < 0,0001$). У пациентов старческого возраста время существования трофической язвы было равно 45 [30–66] месяцам ($p < 0,0001$ по отношению к первой и второй возрастным группам).

Установлено, что у лиц среднего возраста площадь трофической язвы до лечения составляла 26 [4–35] см². В группе пожилых больных площадь язвы была значительно больше, чем в младшей возрастной группе ($p < 0,0001$), и была равна 60 [26–82] см². В третьей возрастной группе площадь трофических язв была в три раза больше по сравнению с таковой среди пациентов среднего возраста ($p < 0,0001$), и была равна 77 [44–96] см².

У 55 (58,5 %) больных среднего возраста, у 39 (26,7 %) пожилых пациентов, и у 36 (26,7 %) лиц старческого возраста язвы имели неправильную форму с уплотненными и инфильтрированными краями, вокруг которых имелись участки индурации кожи и гиперпигментации. На поверхности таких язв налет фибрина был невыраженным, в виде тонкой пленки или небольших участков-островков среди старых не ярких и тусклых грануляций. Такую интенсивность налета фибрина мы оценивали в 1–2 балла. Крайне редко поверхность язв была чистой и заполнена участками несвежей и вялой грануляционной ткани.

Степень выраженности фибринозного налета на поверхности язв в группе пациентов среднего возраста значимо отличалась от такового в группах лиц пожилого ($\delta^2=35,64$, $p < 0,0001$) и старческого возраста ($\delta^2=10,61$, $p=0,014$) (рис. 1). Выраженный налет фибрина на поверхности трофических язв мы наблюдали у 39 (41,5 %) пациентов среднего возраста, когда в группах пожилого и старческого возраста выраженный налет фибрина, оценённый в 3 и 4 балла, выявлен у 107 (73,3 %) и 99 (73,3 %) больных соответственно.

Во всех трех возрастных группах нами выявлены в основном дегенеративно-воспалительный, воспалительный и воспалительно-регенераторный типы цитограмм (рис. 2). У большинства пациентов в группах пожилого и старческого возраста, имевших язвы больших размеров, а также у больных с перенесенным тромбозом вен нижних конечностей, цитограммы соответствовали дегенеративно-воспалительному типу. Дегенеративно-воспалительный тип мы наблюдали у 91 (62,33 %) и у 97 (71,85 %) пациентов второй и третьей возрастных групп соответственно, в первой возрастной группе таких больных было статистически значимо меньше, 29 (30,85 %) пациентов ($p < 0,0001$, $\delta^2=26,93$ по сравнению с группой пациентов пожилого возраста и $p < 0,0001$, $\delta^2=41,52$ по сравнению с группой пациентов старческого возраста). В группе больных среднего возраста воспалительный тип цитограмм выявлен у 45 (47,87 %) пациентов, когда у представителей второй и третьей группы у 37 (25,34 %) и 29 (21,48 %) больных соответственно.

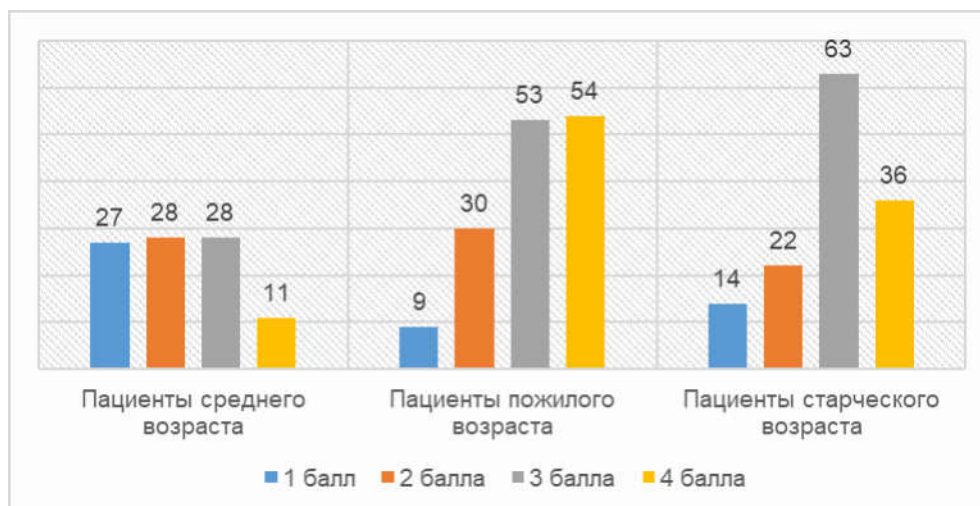


Рис. 1. Количество пациентов в возрастных группах с различной выраженностью налета фибрина на поверхности трофических язв

Для сравнения групп по качественному признаку использовался метод Пирсона и МП хи-квадрат с предварительным построением и оценкой таблиц сопряженности и таблиц ожидаемых частот.

Не отмечается статистически достоверной разницы в значениях шкалы оценки налета фибрина у старческого и пожилого возраста ($\delta^2=6,36$, $p=0,095$).

Отмечается статистически достоверная разница в значениях шкалы оценки налета фибрина у среднего и пожилого возраста ($\delta^2=35,64$, $p < 0,0001$).

Отмечается статистически достоверная разница в значениях шкалы оценки налета фибрина у среднего и старческого возраста ($\delta^2=10,61$, $p=0,014$).

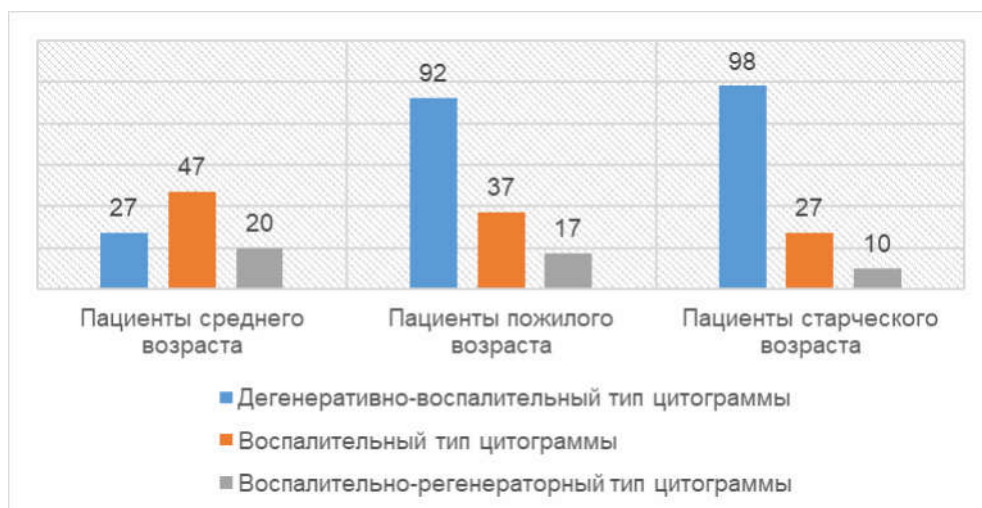


Рис. 2. Количество и процентное соотношение пациентов в возрастных группах по типу цитогамм

Отмечается статистически значимые различия типа цитогаммы в зависимости от возраста ($p < 0,0001$, $\delta^2=45,13$)

Статистической разницы между типом цитогамм в группах старческого и пожилого возраста не отмечалось ($p=0,28$, $\delta^2=2,55$).

Между типом цитогамм у лиц пожилого и среднего возраста имелась статистически достоверная разница ($p < 0,0001$, $\delta^2=26,93$).

Между типом цитогамм у лиц старческого и среднего возраста имелась статистически достоверная разница ($p < 0,0001$, $\delta^2=41,52$).

При цитологическом исследовании у больных во всех возрастных группах на поверхности язв наблюдали большое количество фибрина, на фоне чего отмечали значительное количество нейтрофилов, при этом большинство из них дегенерирующие с измененными ядрами, вместе с тем неизменные нейтрофильные лейкоциты по своей функциональной способности имели низкую фагоцитарную активность.

Достоверного различия в численности нейтрофильных лейкоцитов в мазках не выявлено (табл. 2). В мазках-отпечатках у больных пожилого и старческого возраста в отличие от цитограмм больных среднего возраста мы наблюдали гигантские клетки инородных тел, наличие которых указывало на длительно текущий хронический воспалительный процесс, наряду с этим количество макрофагов и фибробластов было минимальным, выявленные макрофаги также имели низкую функциональную активность. В мазках-отпечатках трофических язв больных пожилого и старческого возраста мы наблюдали значительно меньшее количество иммунокомпетентных клеток, таких как лимфоциты и макрофаги, а также было меньше клеток грануляционной ткани – фибробластов по сравнению с группой среднего возраста ($p < 0,0001$), что указывало на длительный вялотекущий хронический воспалительный процесс, плохую санацию и, соответственно, плохой уход за язвами.

Таблица 2

Количественные показатели клеточного состава мазков-отпечатков трофических язв у больных разных возрастных групп

Возрастные группы	Нейтрофилы	Лимфоциты	Макрофаги	Фибробласты
Пациенты среднего возраста	74 [70–78]	10 [9–11]	14 [13–14]	6 [5–7]
Пациенты пожилого возраста	62 [60–65]*	5 [5–6]*	6 [5–7]*	3 [2–4]*
Пациенты старческого возраста	58 [55–59]*♦	5 [4–6]*◊	4 [3–5]*♦	2 [1–2]*♦

Сравнение проводилось методом вариаций (ANOVA) по Краскелу-Уоллису, проводились попарные сравнения групп с поправкой Бонферрони для множественных сравнений ($k=0,05/3=0,0167$) по методу Манна – Уитни.

* Статистически значимая разница между данной группой пациентов и группой пациентов среднего возраста ($p < 0,0001$).

♥!Статистически значимая разница между данной группой пациентов и группой пациентов пожилого возраста ($p < 0,0001$).

◊ % Статистически значимая разница между данной группой пациентов и группой пациентов пожилого возраста ($p=0,00017$).

При морфологическом исследовании у пациентов среднего возраста наблюдали фрагменты ядер нейтрофилов, встречались единичные моноциты и макрофаги, что можно было охарактеризовать как стадию альтерации и воспалительной экссудации. Между и вокруг сосудов отмечали лимфо-лейкоцитарную инфильтрацию. При элек-

тронно-микроскопическом исследовании биоптатов трофических язв пациентов среднего возраста выявлена высокая функциональная активность эндотелиальных клеток, на что указывала гипертрофия гранулярной цитоплазматической сети. Расстройства микроциркуляции проявлялись в набухании эндотелиоцитов, нарушении межклеточных контактов, диапедезных кровоизлияниях. Среди волокон коллагена отмечали большое количество функционально активных фибробластов.

У лиц пожилого и старческого возраста в зоне трофических язв на фоне инволютивных процессов и длительного течения трофической язвы в дерме отмечали единичное количество лимфоцитов и плазмоцитов, минимальное число моноцитов и макрофагов, что указывало на угнетение процесса самоочищения раны от нежизнеспособных тканей и фибрина. В отличие от пациентов среднего возраста у пожилых больных экспрессия гладкомышечного актина в пучках фибробластов практически отсутствует, что свидетельствует об отсутствии их активности. Грануляционная ткань имеет «застывший» характер в виде разрозненных толстостенных капилляров, в грубой коллагеновой строме. При ультраструктурном исследовании биоптатов трофических язв большая часть капилляров была «замурована» в фиброзную ткань, видимо, в результате незавершенного процесса регенерации. Среди пучков коллагена отмечали капилляры, стенка которых утолщается, образуется периваскулярная муфта, которая в значительной степени уменьшает проникающую способность эндотелия. Лейкоциты, находящиеся в малоактивном состоянии, находились в основном в периваскулярном пространстве. Макрофаги единичны, их функциональная активность снижена, макрофагально-фибробластические контакты не отмечены, что является одной из причин торможения репаративных процессов. Встречались контакты между фибробластами и лейкоцитами, которые обычно не встречаются в заживающих ранах.

Выводы

Таким образом, в группе пациентов пожилого и старческого возраста имеет место более длительное течение венозных трофических язв, при этом площадь трофических язв значительно больше по сравнению с группой пациентов среднего возраста. У пациентов пожилого и старческого возраста поверхность трофических язв в основном представлена дегенеративно-воспалительным типом цитограмм, на фоне чего имеет место статистически достоверное снижение иммунокомпетентных клеток и фибробластов. Морфологические исследования свидетельствуют, что на фоне инволютивных изменений и длительно текущего хронического воспаления у больных пожилого и старческого возраста в зоне трофических язв имеют место более выраженные морфологические изменения, характеризующиеся выраженными изменениями как на тканевом, так и на клеточном уровне. В первую очередь страдает капиллярная сеть, это сопровождается утолщением стенки капилляров и сужением их просвета. О негативном изменении репаративных процессов также свидетельствуют нарушения межклеточных взаимодействий — отсутствие макрофагально-фибробластических контактов, и присутствие лейкоцитарно-фибробластических контактов. Все указанные обстоятельства, соответ-

ственно, затрудняют лечение данного контингента пациентов, и определяют обязательный комплексный подход к их лечению.

Литература

1. VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe, JJ Guex, A. Puskas [et al.]. — Text : visual // Int Angiol. — 2012. — 31 (2) : 105-115.
2. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population / I. A. Zolotukhin, E. I. Seliverstov, Y. N. Shevtsov [et al.]. — doi: 10.1016/j.ejvs.2017.08.033. — Text : electronic // Eur J Vasc Endovasc Surg. — 2017 Dec. — 54 (6) : 752-758.
3. Олейников, П. Н. Некоторые вопросы комплексного лечения венозных трофических язв у пациентов пожилого и старческого возраста / П. Н. Олейников, Д. В. Матвеев, Х. А. Абдувосидов. — Текст : непосредственный. // Хирург. — 2011. — № 10. — С. 46-51.
4. Дибиров, М. Д. Лечение венозных трофических язв в старческом возрасте / М. Д. Дибиров, А. Х. Магдиев. — DOI 10.17116/flebo2016104224-228. — Текст : непосредственный // Флебология. — 2016. — Т.10, № 4. — С. 224-228.
5. Абдувосидов, Х. А. Факторы риска при хирургическом лечении желчнокаменной болезни у пожилых больных : специальность 14.00.27 «Хирургия» : дис.на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Абдувосидов Хуршед Абдувохидович ; Российская медицинская академия последиplomного образования. — Москва, 2007. — 149 с. — Текст : непосредственный.
6. Глухов, А. А. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А. А. Глухов, М. В. Аралова. — DOI 10.18484/2305-0047.2015.6.673. — Текст : непосредственный // Новости хирургии. — 2015. — Т.23, №6. — С. 673-679.
7. The evaluation of morphological changes of the material at the trophic disorder zone for elderly or senale persons in case of chronic venous failure / I. Chekmareva, O. Paklina, N. Abduvosidov [et al.]. — Текст : непосредственный // Хирург. — 2014. — No 5. — P. 51-58.
8. Ультрaструктурные изменения стенки большой подкожной вены при варикозной болезни вен нижних конечностей в зависимости от возраста и длительности заболевания / И. А. Чекмарева, Х. А. Абдувосидов, О. В. Паклина [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфологические ведомости. — 2018. — Т. 26, № 2. — С. 26-31.
9. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автоиндилов. — Москва : Медицина, 1990. — 384 с. — Текст : непосредственный.

Хуршед Абдувохидович Абдувосидов — к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, врач-УЗД ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», sogdiana99@gmail.com

А.Г.Алексеев ², М.В. Горбунова ², Е.Н. Скребнева ^{1,2}, В.И. Ноздрин ¹

¹ АО ФНПП «Ретиноиды»

² ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕПИГМЕНТИРУЮЩИХ СРЕДСТВ НА ЭПИДЕРМИС УШНОЙ РАКОВИНЫ МОРСКИХ СВИНОК

В косметологической и дерматологической практике используются различные средства, обладающие свойством снижать пигментацию кожи. Оценка их отбеливающего эффекта проводится, в основном, визуально или полуколичественными методами, и позволяет выявить вещества с высокой или низкой депигментирующей активностью. Современные физические методы количественной оценки содержания меланина, на наш взгляд, не позволяют с позиции доказательной морфологии изучить действие на кожу средств, снижающих пигментацию, и установить механизм их действия. В настоящей работе мы представили результаты исследования по изучению депигментирующих средств, содержащих гидрохинон и арбутин, с помощью оригинальной морфометрической методики. Установили, что мазь с арбутином 1 % сравнима по степени эффективности с мазью с гидрохиноном 1 %.

Ключевые слова: морские свинки, гидрохинон, арбутин, пигментные гранулы.

A.G. Alekseev ², M.V. Gorbunova ², E.N. Skrebneva ^{1,2}, V.I. Nozdrin ¹

¹J.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise «Retinoids»

²Orel State University n.a. I.S. Turgenev

SPECIFIC ACTIVITY OF DEPIGMENTING AGENTS ON THE EPIDERMIS OF THE AURICLE OF GUINEA PIGS

In cosmetological and dermatological practice, various pharmaceutical agents are available to reduce skin pigmentation. The evaluation of skin lightening is conducted mainly by visual or semi-quantitative methods, allowing to identify agents with high or low depigmenting activity. Modern physical methods of quantifying the content of melanin, in our opinion, are not suitable in the view of evidence-based morphology to study the exposure of depigmenting substances and to establish the mechanisms of their activity. In this paper, we presented the results of a study of pigment-reducing agents containing hydroquinone and arbutin, evaluated by an original morphometric technique. We found that the ointment with arbutin 1 % is comparable in effectiveness with the ointment with hydroquinone 1 %.

Keywords: guinea pigs, hydroquinone, arbutin, pigment granules.

Введение

Нарушения пигментации, связанные с избыточной продукцией меланина, носят повсеместный характер. Такие заболевания, как мелазма, поствоспалительная гиперпигментация, лентиго несмотря на свое доброкачественное течение, могут оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов [13, 18]. В дерматологии «золотым стандартом» терапии гиперпигментации долгое время являлся гидрохинон, однако по причине выраженного токсического эффекта в настоящее время его применение запрещено в России и ряде стран Европы [20]. Механизм действия гидрохинона и других монофенольных соединений заключается в селективном ингибировании тирозиназы, при этом происходит образова-

ние активных форм кислорода, что может приводить к повреждению ДНК и РНК и окислительному стрессу в меланоцитах [6, 20]. Также гидрохинон оказывает локальное иммуновоспалительное и токсическое действие [12]. Клинически это может привести к развитию гипертрихоза, эритемы, аллергического контактного дерматита, охроноза и другим нежелательным лекарственным реакциям [17]. Также имеются отдельные данные о канцерогенных свойствах гидрохинона в моделях *in vitro* и *in vivo*, однако в клинических исследованиях на пациентах потенциальный канцерогенный эффект гидрохинона не подтвердился [16].

В настоящее время актуальной исследовательской задачей является обнаружение лекарственного вещества, не уступающего в эффективности, но превосходящего в безопасности гидрохинону. В качестве альтернативы наиболее часто рассматриваются арбутин и деоксиарбутин — глюкозидные производные гидрохинона [11]. Сообщается, что арбутин способен селективно ингибировать активность тирозиназы и созревание меланосом без угнетения экспрессии РНК [20]. Отдельно отмечается более низкая частота развития нежелательных лекарственных явлений при применении арбутина — так, увеличение дозы препарата на 10 % выше терапевтической не приводит к некротическим изменениям [11]. Также имеются сведения об антиоксидантном и противовоспалительном эффектах арбутина, подтвержденные исследованиями *in vivo* и *in vitro* [11].

В ряде пилотных исследований было продемонстрировано, что арбутин в монотерапии или в качестве комбинированной терапии в виде мази может обладать гипопигментирующими свойствами, определяемыми клинически [15]. Тем не менее, эффективность арбутина с позиций доказательной морфологии и фундаментальной медицины исследована недостаточно.

Цель исследования

Сравнительное изучение действия мазей с гидрохиноном 1 % и арбутином 1 % на площадь пигментных гранул в эпидермисе ушных раковин морских свинок породы агути.

Материал и методы

Исследование было проведено на 30 самцах морских свинок породы агути весом 300–350 г, которые были разделены на 6 групп по 5 в каждой. Все процедуры выполняли согласно утверждённому Плану и Стандартным операционным процедурам АО «Ретиноиды». Манипуляции с животными, условия их содержания были утверждены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных АО «Ретиноиды» (протокол № 002- 21-БЭК от 12.04.21). Кормление животных осуществляли с использованием стандартного корма с добавлением свежей моркови и капусты. Для исследования отбирали пигментированные участки кожи ушных раковин. Все условия содержания животных стандартизированы, описаны ранее [1]. Дизайн исследования приведён ниже (табл. 1).

Характеристика экспериментальных групп

№ группы количество ♂	Воздействие	Количество дней аппликаций	Эвтаназия
1. — 5 ♂	без воздействия	—	7-й день
2. — 5 ♂	плацебо (основа)	6	7-й день
3. — 5 ♂	Гидрохинон	2	7-й день
4. — 5 ♂	Арбутин	2	7-й день
5. — 5 ♂	Гидрохинон	4	7-й день
6. — 5 ♂	Арбутин	4	7-й день

Воздействие депигментирующих средств на меланогенез в коже оценивали путем измерения общей площади гранул пигмента в поле зрения микроскопа (об ≈ 40) на неокрашенных парафиновых срезах, толщиной 5 мкм с помощью цифрового микроскопического комплекса «МИКМЕД-2-1600-3» (Россия) и аппаратно-программного комплекса «ДиаМорф» («ДиаМорф», Россия). Исследование состояло из следующих этапов: получение изображения с помощью цифровой видеокамеры или фотоаппарата; проведение бинарной сегментации изображения для выделения пигментных гранул; подсчет объектов в поле зрения и вычисление суммарной площади гранул пигмента. В каждом гистологическом препарате кожи ушных раковин исследовали по 10 полей зрения.

Результаты и их обсуждение

При гистологическом изучении парафиновых срезов, окрашенных по стандартной методике гематоксилином и эозином, было выяснено, что порода морских свинок агути характеризуется пятнистой окраской с преобладанием коричневого и чёрного пигмента. Для исследования забирали обе ушные раковины от каждого животного. В первой и второй экспериментальных группах, где не производили воздействие депигментирующими мазями на эпидермис ушных раковин, хорошо визуализировался эпидермис, содержащий все слои кератиноцитов вплоть до роговых чешуек. Просматривалось наличие эумеланина, гранулы которого были тёмными и вытянутой формы. Базальный слой был наиболее пигментированным (рис. 1). При изучении препаратов, полученных от животных 3–6 экспериментальных групп, визуально отмечалось снижение содержания гранул пигмента во всех слоях эпидермиса (рис. 2).

Изучение неокрашенных гистологических препаратов с последующей морфометрией позволили охарактеризовать степень депигментации кожи ушных раковин у животных экспериментальные группы 3–6. Установлено, что мази, содержащие как арбутин, так и гидрохинон при аппликациях обладают выраженной гипопигментирующей активностью, приводя к достоверному снижению суммарной площади пигментных гранул в эпидермисе ушных раковин (табл. 2).

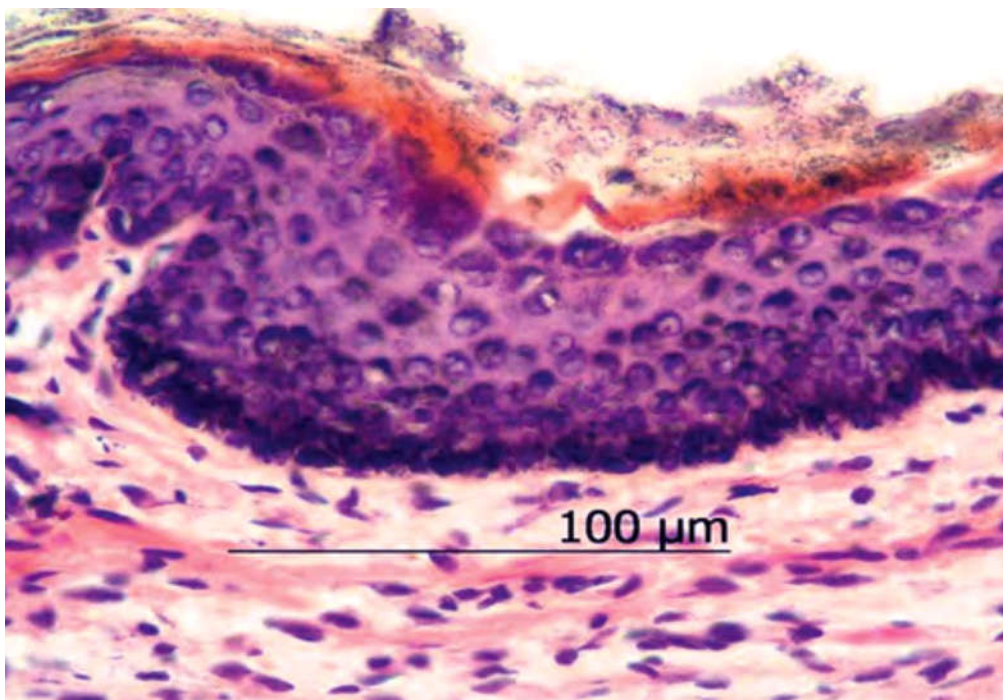


Рис. 1. Фрагмент кожи ушной раковины экспериментальной группы 1, животное № 4, $\times 200$. Определяется интенсивная пигментация эпидермиса

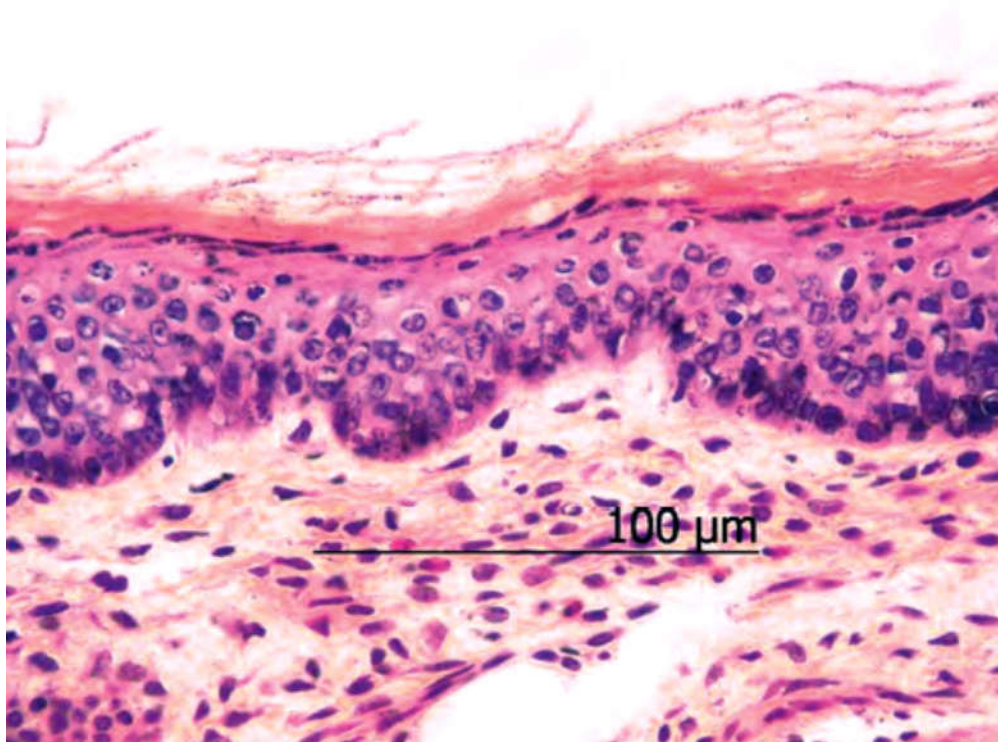


Рис. 2. Фрагмент кожи ушной раковины экспериментальной группы 6, животное № 28, $\times 200$. Определяется выраженное снижение пигментации эпидермиса

Площадь пигментных гранул

№ группы	Площадь пигментных гранул, мкм ² [Min;Max]	U-критерий Манна-Уитни (в сравнении с 1 гр) (p≤0,01; p≤0,05)
1	1574,9 ± 173,0	–
2	1628 ± 133,6	–
3	1213,8 ± 76,9	270 (292; 338)
4	1307,8 ± 51,9	275 (292; 338)
5	837,5 ± 83,2	216 (292; 338)
6	1042,3 ± 89,4	263 (292; 338)

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что эффективность арбутина в качестве депигментирующего средства не уступает эффективности гидрохинону. В исследованиях на различных клеточных моделях было показано, что арбутин способен эффективно ингибировать тирозиназу и синтез меланина [7, 19], при этом он вызывает менее выраженный окислительный стресс [4] и не оказывает влияния на дифференцировку меланоцитов [8], в отличие от гидрохинона.

В аналогичных исследованиях на лабораторных животных арбутин эффективно ингибирует меланогенез у мышей, крыс и морских свинок, при этом не вызывая значимого воспалительного ответа [9, 10, 12, 14], что соответствует данным, полученным в настоящем исследовании. Однако имеются отдельные публикации, демонстрирующие более низкий эффект арбутина на животных моделях, в отличие от его производного деоксиарбутина [3].

Результаты клинических исследований о сравнительной эффективности арбутина и гидрохинона при этом неоднозначны. В ряде публикаций была продемонстрирована более высокая эффективность арбутина при лечении мелазмы и гиперпигментации при отсутствии выраженных токсических эффектов [5, 11], при этом в исследовании на здоровых добровольцах степень депигментации кожи при применении арбутина и гидрохинона была равнозначной [2]. Необходимо отметить, что в настоящее время проведено недостаточно качественных клинических исследований с оптимальной выборкой и корректным дизайном, чтобы сделать однозначный вывод о преимуществах арбутина в лечении гиперпигментации различной этиологии.

Заключение

Обобщая результаты настоящего исследования и литературные данные, можно рассматривать арбутин как эффективную и при этом более безопасную альтернативу гидрохинону, однако для широкого применения арбутина в качестве лекарственного препарата необходимы дополнительные качественные клинические исследования.

Литература/References

1. Сравнительное изучение влияния мази с гидрохиноном и арбутином на содержание пигмента в эпидермисе ушной раковины морских свинок породы «агути» / М. В. Алексеев, М. В. Горбунова, С. Л. Крот [и др.]. — Текст : электронный // Ретиноиды. Альманах. — 2022. — № 37. — С. 80–85. — URL: <https://retinoids.ru/pub/edition/almanacs/almanac-37> (дата обращения: 08.09.2022).
2. Comparison of 2 % deoxyarbutin and 4 % hydroquinone as a depigmenting agent in healthy individuals: A double-blind randomized controlled clinical trial. — A. I. Anwar [et al.]. — Text : visual // Journal of Cosmetic Dermatology. — 2021. — № 12 (20) : 3953–3959.
3. Boissy, R. E., DeoxyArbutin: A novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency / R. E. Boissy, M. Visscher, M. A. de Long. — Text : visual // Experimental Dermatology. — 2005. — № 8 (14) : 601–608.
4. Boo, Y. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties / Y. Boo. — Text : visual // Antioxidants. — 2021. — № 7 (10) : 1–22.
5. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: A randomized, prospective, open-label study / I. Ertam [et al.]. — Text : visual // Journal of Dermatology. — 2008. — № 9 (35) : 570–574.
6. Involvement of oxidative stress in hydroquinone-induced cytotoxicity in catalase-deficient *Escherichia coli* mutants / M. Horita [et al.]. — Text : visual // Free Radical Research. — 2005. — № 10 (39) : 1035–1041.
7. Effects of hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: Biosafety as skin whitening agents / Z. M. Hu [et al.]. — Text : visual // Journal of Dermatological Science. — 2009. — № 3 (55) : 179–184.
8. Analysis of the effects of hydroquinone and arbutin on the differentiation of melanocytes / Y. Inoue [et al.]. — Text : visual // Biological and Pharmaceutical Bulletin. — 2013. — № 11 (36) : 1722–1730.
9. Penetration depth, concentration and efficiency of transdermal β -arbutin delivery after ultrasound treatment with albumin-shelled microbubbles in mice / A. H. Liao [et al.]. — Text : visual // Drug Delivery. — 2016. — № 7 (23) : 2173–2182.
10. Deoxyarbutin possesses a potent skin-lightening capacity with no discernible cytotoxicity against melanosomes / F. Miao F. [et al.]. — Text : visual // PLoS ONE. — 2016. — № 10 (11) : 1–14.
11. Migas, P. The significance of arbutin and its derivatives in therapy and cosmetics / P. Migas, M. Krauze-Baranowska. — Text : visual // Phytochemistry Letters. — 2015. — (13) : 35–40.
12. O'Donoghue, J. L. Hydroquinone and its analogues in dermatology — A risk-benefit viewpoint / J. L. O'Donoghue. — Text : visual // Journal of Cosmetic Dermatology. — 2006. — № 3 (5) : 196–203.
13. Ogbechie-Godec, O. A. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review / O. A. Ogbechie-Godec, N. Elbuluk. — Text : visual // Dermatology and Therapy.- 2017. — № 3 (7) : 305–318.
14. An eco-friendly and green formulation in lipid nanotechnology for delivery of a hydrophilic agent to the skin in the treatment and management of hyperpigmentation complaints: Arbutin niosome (Arbusome). Colloids and Surfaces B / A. Radmard [et al.]. — Text : visual // Biointerfaces. — 2021. — № February (2021) : 111616.
15. A comprehensive review of the therapeutic potential of β -arbutin / M. Saeedi [et al.]. — Text : visual // Phytotherapy Research. — 2021. — № 8 (35) : 4136–4154.
16. Schwartz C., Jan A., Zito P. M. Hydroquinone. StatPearls Publishing, 2022.

17. Searle, T. Hydroquinone: myths and reality / T. Searle, F. Al-Niaimi, F. R. Ali. — Text : visual // Clinical and Experimental Dermatology. — 2021. — № 4 (46) : 636–640.
18. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique / N. Silpa-archa [et al.]. — Text : visual // Journal of the American Academy of Dermatology. — 2017. — № 4 (77) : 591–605.
19. Inhibitory effects of α -arbutin on melanin synthesis in cultured human melanoma cells and a three-dimensional human skin model / K. Sugimoto [et al.]. — Text : visual // Biological and Pharmaceutical Bulletin. — 2004. — № 4 (27) : 510–514.
20. Zoe, Diana D. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy / D. Diana Zoe. — Text : visual // Dermatologic Therapy. — 2007. — (20) : 308–313.

Алексеев Александр Геннадьевич (контактное лицо) — к. м. н., доцент, декан лечебного факультета медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»; 302038, Орел, ул. Октябрьская, д. 25. Тел. 8-953-622-71-27; e-mail: sanderlexx@yandex.ru.

Н.Т. Алексеева, Н.А. Насонова, Д.А. Соколов, А.Г. Кварацхелия, Ж.А. Анохина
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия

РЕНТГЕНАТОМИЯ КАК ОДИН ИЗ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ НОРМАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА

Нормальная анатомия человека является дисциплиной, изучаемой студентами медицинских вузов с начально этапа обучения. Данная дисциплина базируется на визуализации учебного процесса, что позволяет обучающимся получить углубленные знания, на основе которых происходит изучение многих других учебных дисциплин, в том числе и клинических. Прижизненная визуализация достигается применением методов рентгеновского и рентгеноконтрастного исследования, что воплощается в учебный процесс в рамках изучения элективного курса «рентгеноанатомия» у обучающихся педиатрического факультета. Данная дисциплина позволяет углубить знания по нормальной анатомии человека, развить клиническое мышление у обучающихся.

Ключевые слова: рентгеноанатомия, студенты, обучение, анатомия, визуализация.

N. T. Alekseeva, N. A. Nasonova, D.A. Sokolov, A. G. Kvaratskhelia, Z. A. Anokhina
FGBOU VO «Voronezh State Medical university N. N. Burdenko” of the Ministry of Health
of Russia, Voronezh, Russia

X-RAY ANATOMY AS ONE OF THE METHODS OF VISUALIZATION OF THE EDUCATIONAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF NORMAL HUMAN ANATOMY

Normal human anatomy is a discipline studied by medical students from the initial stage of training. This discipline is based on visualization of the educational process, which allows students to gain in-depth knowledge, on the basis of which many other academic disciplines, including clinical ones, are studied. Lifetime visualization is achieved by using X-ray and radiopaque methods, which is embodied in the educational process as part of the study of the elective course «X-ray anatomy» for students of the pediatric faculty. This discipline allows you to deepen your knowledge of normal human anatomy, develop clinical thinking in students.

Keywords: X-ray anatomy, students, training, anatomy, visualization.

Введение

Анатомия человека является дисциплиной, базирующейся на визуализации учебного процесса. Визуализация достигается разными путями, такими как обучение на натуральных препаратах, а также внедрение в учебный процесс основ рентгеноанатомического исследования, направленного на повышение качества учебного процесса [1].

Цель работы

проанализировать роль рентгеноанатомии в учебном процессе на кафедре нормальной анатомии человека Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко.

Результаты и обсуждение

На начальном этапе обучения в высшем медицинском учебном заведении, студенты не столь плотно контактируют с пациентами, как обучающиеся на старших курсах, но существует ряд дисциплин, изучаемых студентами, которые неразрывно связаны с клиническими аспектами и на основе знаний которых базируются многие клинические дисциплины [2]. К данным кафедрам относятся, в первую очередь, кафедра нормальной анатомии человека. Анатомию человека студенты лечебного и педиатрического факультетов Воронежского государственного медицинского университета изучают в течение трех семестров, по истечению которых проводится промежуточная аттестация в виде экзамена. Студенты стоматологического факультета на кафедре нормальной анатомии человека изучают две дисциплины, такие как «Анатомия человека» и «Анатомия головы и шеи», при этом первую дисциплину обучающие осваивают в течение 1 семестра, а вторую в течение 2 и 3 семестров. После завершения изучения каждой дисциплины производится оценка уровня знаний студентов в виде промежуточной аттестации обучающихся профессорско-доцентским составом кафедры [3].

Помимо этого, параллельно с основным курсом нормальной анатомии, студенты педиатрического факультета изучают дисциплину «рентгенанатомия». Анатомия человека является важной дисциплиной, на основе знаний строения тела человека происходит последующее изучение таких дисциплин, как патологическая анатомия, топографическая анатомия и оперативная хирургия, а также большинство клинических дисциплин, освоение которых невозможно без знаний анатомии [4].

Изучение анатомии человека происходит на натуральных препаратах, включающих в себя как препараты отдельных органов и систем органов, так и кадаверный материал, позволяющие студентам понять варианты особенности строения различных органов и структур, при этом рентгенанатомия позволяет прижизненно визуализировать те же изучаемые структуры, особенно это касается структур опорно-двигательного аппарата. Внутренние органы, сосуды визуализируются посредством контрастной рентгенанатомии. Дисциплина «рентгенанатомия» изучается студентами педиатрического факультета в рамках элективного курса параллельно с изучением нормальной анатомии человека в 3 учебном семестре, что позволяет обучающимся углубить полученные знания с клинической точки зрения. На кафедре нормальной анатомии человека существует рентгенанатомический кабинет, оборудованный двумя негатоскопами, данный кабинет содержит большую коллекцию рентгенограмм, отражающих все основные разделы дисциплины «рентгенанатомия», изучаемой студентами педиатрического факультета.

Следует отметить, что данный кабинет используется не только при изучении рентгенанатомии, но и в процессе проведения практических занятий со всеми остальными факультетами. Например, при изучении костей черепа студентами лечебного и стоматологического факультетов, визуализация таких структур, как околоносовые пазухи, может быть достигнута путем демонстрации рентгеновских

снимков соответствующей тематики. Помимо рентгеновских снимков, в коллекции рентгенанатомического кабинета находятся КТ и МРТ изображения, как примеры современных методов визуализации различных органов и систем органов. Особый упор при изучении рентгенанатомии, делается на возрастные особенности костных структур, появление точек окостенения, что относится к профильным вопросам педиатрического факультета.

Заключение

Таким образом, рентгенанатомия является дисциплиной, тесно связанной с нормальной анатомией человека, позволяющей углубить и расширить знания, получаемые студентами на кафедре анатомии человека, что несомненно отражается на общем уровне знаний и формировании клинического мышления обучающихся.

Литература

1. Компетентностный подход при преподавании анатомии человека / Н. Т. Алексеева, С. В. Клочкова, Д. Б. Никитюк, А. Г. Кварацхелия. — Текст : непосредственный // Медицинское образование XXI века : компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования : сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. — Витебск : Витебский государственный медицинский университет, 2017. — С. 5-7.
2. Ильичева, В. Н. Взаимодействие в системе «преподаватель-студент» в высшей школе / В. Н. Ильичева, В. В. Минасян, Н. Н. Каверин. — Текст : непосредственный // Единство науки, образования и практики — медицине будущего : сборник научных трудов, посвященный 110-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора Д. А. Жданова и 260-летию ПМГМУ им. И.М. Сеченова / ред. В. Н. Николенко. — Воронеж : Научная книга, 2018. — С. 323-325.
3. Клочкова, С. В. Тенденции медицинского образования в свете современных требований / С. В. Клочкова, Н. Т. Алексеева, Д. Б. Никитюк. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2017. — Т. 6, № 5. — С. 22.
4. Средства повышения эффективности образовательного процесса на кафедре анатомии человека / С. Н. Семенов, Д. А. Соколов, Н. В. Маслов [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2009. — Т. 136, № 4. — С. 125а.

Насонова Наталья Александровна (контактное лицо) — ассистент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. nata.nasonova.79@mail.ru, 89515557605

Т.А.Алексеева, Е.Д. Луцай

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Россия

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ЯЗЫКА

Цель исследования: провести анализ современных научных данных об аномалиях развития языка. Исследование представляет собой обзор литературных данных по выбранной теме на русском и английском языках. Было использовано эмпирическое и теоретическое обобщение данных, а также анализ структуры изученных данных. Исходя из публикаций последних 10 лет, аномалии развития языка можно условно разделить на 5 групп: аномалии размера, строения, прикрепления, положения языка, а также сочетанные аномалии. Аномалии размера языка, макро- и микроглоссия, являются наиболее клинически значимыми. Микроглоссия имеет наибольшую частоту встречаемости у новорожденных. Макроглоссия диагностируется при нахождении языка за пределами рта в состоянии покоя, встречается чаще у женщин и афроамериканцев, в виде изолированной патологии, а также в составе наибольшего числа различных синдромов, связанных с нарушением развития органов орофациальной области. Аномалии строения языка — аглоссия и раздвоение языка встречаются крайне редко, как и аномалия прикрепления — анкилоглоссия, чаще в составе сочетанной патологии. Данные аномалии могут существенно ухудшать качество жизни и жизненный прогноз пациентов, поскольку приводят к нарушению актов сосания, глотания и дыхания, а также речеобразования. При нарушении развития языка вследствие хромосомных нарушений возможно развитие сочетанных аномалий, наиболее значимым из которых является складчатый язык. Особое значение в исследованиях последних лет является выявление нарушений положения языка в ротовой полости в виде грыжевидного выпячивания языка в полость носа или глоссоптоза в качестве диагностического критерия наличия расщелины неба — самой частой аномалии развития орофациальной области, требующей хирургической коррекции в максимально ранние сроки, в том числе, методами фетальной хирургии, соответственно, изучение вышеуказанных вопросов требует дальнейшего развития.

Ключевые слова: язык, аномалии развития, врожденные пороки развития, тератология, эмбриология.

T.A.Alekseeva, E.D. Lutsai

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

MODERN VIEW ON ANOMALIES OF THE DEVELOPMENT OF THE TONGUE

The aim of the study: to analyze modern scientific data on anomalies in the development of the tongue. The study is a review of the literature data on the chosen topic in Russian and English. Empirical and theoretical generalization of data was used, as well as analysis of the structure of the studied data. Based on the publications of the last 10 years, anomalies in the development of the tongue can be divided into 5 groups: anomalies in size, structure, attachment, position of the tongue and combined anomalies. Tongue size anomalies, macro- and microglossia, are the most clinically significant. Microglossia has the highest incidence in newborns. Macroglossia is diagnosed when the tongue is outside the mouth at rest, occurs more often in women and African Americans, as an isolated pathology, and also as part of the largest number of various syndromes associated with impaired development of the organs of the orofacial region. Anomalies

in the structure of the tongue — aglossia and bifurcation of the tongue are extremely rare, as well as an anomaly of attachment — ankyloglossia, more often as part of a combined pathology. These anomalies can significantly worsen the quality of life and life prognosis of patients, as they lead to a violation of the acts of sucking, swallowing and breathing, as well as speech production. In violation of the development of the tongue due to chromosomal disorders, the development of combined anomalies is possible, the most significant of which is the folded tongue. Of particular importance in recent studies is the identification of violations of the position of the tongue in the oral cavity in the form of a herniated protrusion of the tongue into the nasal cavity or glossoptosis as a diagnostic criterion for the presence of cleft palate, the most common anomaly in the development of the orofacial region, requiring surgical correction as early as possible, including , methods of fetal surgery. Respectively, the study of the above issues requires further development.

Key words: *tongue, anomalies of development, congenital malformations, teratology, embryology.*

Введение

Согласно современным данным, около 5–7 % детей рождаются с различными видами внутриутробной патологии, которая становится причиной их пренатальной и неонатальной смертности примерно в 30 % случаев. Большую часть из них составляют anomalies развития — незначительные отклонения от нормального строения организма или отдельного органа, не отражающиеся на выполнении его функции и функции организма в целом, меньшую часть составляют врожденные пороки развития — стойкие морфологические нарушения, возникающие внутриутробно и вызывающие нарушение функции органа и функции организма в целом [5, 10].

По различным данным, от 4 до 30 % anomalies развития человека составляют нарушения развития орофациальной области, самой часто встречающейся патологией из которых являются расщелины губы и неба [6, 20]. Вышеуказанные anomalies встречаются в виде изолированной патологии, в составе синдромов, а также могут свидетельствовать о наличии у плода хромосомных нарушений, ранняя диагностика которых является важным аспектом при решении тактики ведения беременности [5, 6, 20].

Согласно данным последних лет, на формирование органов орофациальной области существенное влияние оказывает развитие языка [2, 16]. Изучение и визуализация языка человека в пренатальном периоде возможна, начиная с 1 триместра, до поздних сроков беременности [1, 3, 24, 26]. Имеющиеся данные об anomalies развития языка, ограничены, что может быть обусловлено редкой встречаемостью данной патологии, а также отсутствием четких диагностических критериев, что отмечается зарубежными и отечественными авторами [17, 28]. При этом, согласно имеющимся данным, anomalies строения, положения и размеров языка оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов, а также имеются сложности в их диагностике и лечении, что обуславливает дальнейшую необходимость изучения данных вопросов [28, 29].

Цель исследования

Провести анализ современных научных данных об аномалиях развития языка.

Материал и методы

Исследование представляет собой обзор литературных данных по выбранной теме. За основу взяты научные работы, опубликованные за последние 10 лет (в период с 2013 по 2022 гг.) на русском и английском языках. Поиск публикаций на русском языке производился с применением электронных баз данных Elibrary.ru, КиберЛенинка, Google scholar, на английском — с помощью Google scholar, PubMed. Было использовано эмпирическое и теоретическое обобщение данных, а также анализ структуры изученных данных.

Результаты и обсуждение

Согласно современным представлениям, основной органогенез языка человека происходит с 4 по 12 неделю, завершаясь к 6 месяцу внутриутробного развития [2, 16]. Основная часть слизистой оболочки языка развивается из первой и второй жаберных дуг, мышцы языка развиваются из затылочных миотомов и параксиальной мезодермы [22, 26].

Наиболее часто встречающиеся аномалии развития языка можно условно разделить на аномалии строения (формы), размера, прикрепления, положения языка, а также сочетанные аномалии [9, 14, 20].

Размеры языка человека в пренатальном периоде онтогенеза в настоящее время изучаются макро- и микроанатомически, а также с использованием прижизненной визуализации: ультразвуковой диагностики, а также магнитно-резонансной томографии [1, 3, 8]. Аномалии размера языка представлены микроглоссией и макроглоссией [14].

Микроглоссия представляет собой уменьшение линейных размеров языка, в основном, свободной части, начиная от терминальной борозды. Данная патология является самой частой из аномалий языка и составляет от 0,4 до 2,4 % в разных популяциях среди аномалий орофациальной области [14, 28]. При микроглоссии различной степени выраженности у пациентов нарушается развитие полости рта, акты сосания и глотания, наблюдаются проблемы с формированием речи в будущем. Особое значение занимает возможность обструкции дыхательных путей, в конечном счете приводящей к дыхательной недостаточности и гипоксии [28].

Макроглоссия характеризуется увеличением размеров языка, ключевым диагностическим критерием которой является нахождение языка за пределами рта в состоянии покоя [14, 20, 21]. Согласно данным исследования, проведенного J.C. Simmonds и соавторами, макроглоссия встречается в 4,63/100 000 случаев, чаще у женщин и афроамериканцев, в виде изолированной патологии, а также в составе синдромов [25]. Наиболее частыми синдромами, проявляющимися макроглоссией, являются синдромы Беквита-Видеманна, Дауна и Клиппеля-Треноне-Вебера [21]. Согласно данным зарубежных авторов, макроглоссия может привести к нарушению проходимости дыхательных путей, нарушению сосания и глотания, а также к проблемам с речью, слюнотечению и косметическим дефектам [20, 21].

Аномалии строения/формы языка относятся к крайне редко встречающейся патологии, развивающейся чаще в составе синдромов, являющихся проявлением хромосомных нарушений, более часто встречающимися из которых являются аглоссия и раздвоение языка [9, 14].

Отсутствие языка — аглоссия является крайне редким состоянием, встречающимся менее, чем у 1/1000000 новорожденных. Согласно данным А.Ю. Кугушева соавторов, чаще определяется гипоглоссия — недоразвитие языка, а не истинная аглоссия, однако, четкие диагностические критерии отличий данных состояний отсутствуют [9, 27]. Аглоссия, в основном, определяется в составе синдромов, в сочетании с различными аномалиями развития конечностей и абберантным расположением внутренних органов [9, 27]. Данная аномалия может приводить к нарушению сосания, глотания и дыхания у младенцев, и, учитывая сочетанную патологию, жизненный прогноз неблагоприятный [27].

При отсутствии сращения двух латеральных бугорков языка в ходе его эмбрионального развития возможно развитие раздвоения языка — чаще оно развивается в сочетании с расщелиной неба [18].

При формировании уздечки языка возможно сращение её с окружающими тканями с развитием анкилоглоссии — аномалии прикрепления языка. За счет увеличения площади фиксированной части языка ограничивается его подвижность, нарушая процесс сосания и глотания, а также приводя к проблемам с речью [29].

Патология формы и прикрепления языка встречается реже, чем в 1/1000000 новорожденных, чаще в виде сочетанной патологии, но требует междисциплинарного подхода с применением современных хирургических методов коррекции, что обуславливает дальнейшее их изучение [9, 29].

Согласно данным последних лет, в настоящее время нет единого мнения относительно окончательной этиологии вышеуказанных аномалий развития языка человека, за исключением комплексной патологии в составе синдромов, являющихся проявлением хромосомных нарушений [14, 28].

При нарушении развития языка вследствие хромосомных нарушений, например, при синдроме Дауна, возможно развитие сочетанных аномалий развития языка. Наиболее общепринятым в данной группе можно считать складчатый, также известный как бороздчатый или скротальный язык, характеризующийся наличием борозд на поверхности языка и увеличением его размера, то есть, сочетание аномалий размера и формы. Ряд авторов относят к данной группе патологий ворсинчатый язык, ромбовидный язык, а также зоб языка, однако, этиология данных состояний не до конца изучена и может быть следствием развития других органов [14, 18].

Особое значение в исследованиях последних лет является выявление нарушений положения языка в ротовой полости, что имеет прямую связь с диагностикой наиболее часто встречающейся патологии oroфациальной области — расщелиной неба и губ [5, 15]. При наличии расщелины твердого неба определяется грыжевидное выпячивание языка в полость носа, что можно определить уже в пренаталь-

ном периоде развития с помощью прижизненных методов визуализации, в первую очередь, с помощью ультразвукового исследования [6, 7, 15].

Часто в сочетании с микрогнатией — недоразвитием верхней или нижней челюсти определяется развитие глоссоптоза — опущения языка. В работах отечественных авторов отмечается значение диагностики глоссоптоза, в том числе методом ультразвукового исследования, в качестве диагностического критерия наличия расщелины неба [5, 11]. Согласно данным зарубежных авторов, изменение положения языка является значимым диагностическим признаком различных синдромов, таких как последовательность Пьера-Робина и синдром Робена [19, 20, 23].

Прижизненная диагностика нарушения положения языка на сегодняшний день возможна, в первую очередь, с помощью ультразвукового исследования, во 2-3 триместрах беременности, однако, имеются ограниченные исследования, свидетельствующие о возможности определения нарушения положения языка уже в первом триместре внутриутробного развития [3, 5, 26]. Данный факт имеет особое значение для определения тактики ведения пациентов, поскольку своевременная диагностика аномалий развития органов орофациальной области делает возможной максимально раннюю хирургическую коррекцию данных состояний, в том числе методами фетальной хирургии [4, 13, 20].

Как отмечено выше, аномалии развития языка могут встречаться в виде изолированной патологии, но чаще являются компонентом различных синдромов, свидетельствующих о хромосомных нарушениях [10, 17, 21, 23]. Распределение наиболее часто встречающихся аномалий развития языка в составе тех или иных синдромов, связанных с нарушением развития органов орофациальной области, представлено в таблице (табл.1).

Согласно данным современных исследований, среди описанных аномалий развития языка, аномалией, входящей в симптомокомплекс с наибольшим числом синдромов, связанных с нарушением развития органов орофациальной области, является макроглоссия (рис. 1), что обуславливает необходимость ее дальнейшего изучения, уточнения диагностических критериев, в том числе, для методов прижизненной визуализации [10, 17, 21, 23].

Синдромы, связанные с нарушением развития органов орофациальной области, сочетающиеся с аномалиями развития языка

Аномалии развития языка	Синдромы, связанные с нарушением развития органов орофациальной области
Аглоссия/ гипоглоссия	Синдром аглоссии-адактилии, синдром Мебиуса.
Анкилоглоссия	Синдром аглоссии-адактилии, гипертелоризм с аномалией пищевода и гипоспадией, синдром подколенного птеригиума.
Глоссоптоз	Дермальная фокальная гипоплазия, аномалад Пьера Робена, синдром Симпсона–Голаби–Бемеля, синдром Робинова.
Макроглоссия	Синдром Беквита–Видемана, синдром церебрального гигантизма, гликогеноз 2 типа, синдром Дауна, дефект транспорта йода, дефицит йодтирозина дийодиназы, синдром Костелло, синдром Клиппеля-Треноне-Вебера, манноидоз, мукополисахаридоз I типа, синдром Робинова, синдром Симпсона–Голаби–Бемеля, церебро-гепатorenальный синдром, Дисгенезия щитовидной железы.
Микроглоссия	Синдром аглоссии-адактилии, фацио-кардиомелическая дисплазия летальная.
Раздвоение языка	Рото-лице-пальцевой синдром I типа, рото-лице-пальцевой синдром Мора.
Складчатый язык	Синдром множественных гамартом, синдром Дауна, синдром Мелкерсона–Розенталя, рото-лице-пальцевой синдром I типа.

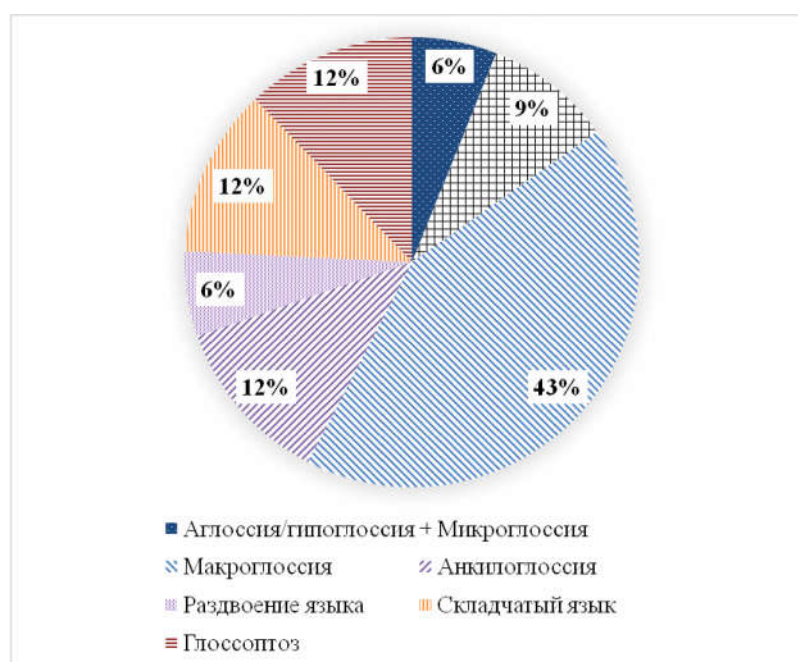


Рис. 1. Частота встречаемости аномалий развития языка в составе синдромов, связанных нарушением развития орофациальной области.

Заключение

За последние 10 лет изучение аномалий развития языка проводилось ограниченно зарубежными и отечественными авторами, с применением методов изучения макро- и микроскопической анатомии, а также методов прижизненной визуализации.

Исходя из публикаций последних 10 лет, аномалии развития языка можно условно разделить на 5 групп: аномалии размера, строения, прикрепления, положения языка, а также сочетанные аномалии.

Аномалии размера языка, макро- и микроглоссия, являются наиболее клинически значимыми. Микроглоссия имеет наибольшую частоту встречаемости у новорожденных, а макроглоссия встречается в наибольшем числе различных синдромов, связанных с нарушением развития органов орофациальной области. Аномалии строения языка — аглоссия и раздвоение языка встречаются крайне редко, как и аномалия прикрепления — анкилоглоссия, чаще в составе сочетанной патологии. Данные аномалии могут существенно ухудшать качество жизни и жизненный прогноз пациентов, поскольку приводят к нарушению актов сосания, глотания и дыхания, а также речеобразования. При нарушении развития языка вследствие хромосомных нарушений возможно развитие сочетанных аномалий, наиболее значимым из которых является складчатый язык.

Особое значение в исследованиях последних лет является выявление нарушений положения языка в ротовой полости в виде грыжевидного выпячивания языка в полость носа или глоссоптоза в качестве диагностического критерия наличия расщелины неба — самой частой аномалии развития орофациальной области, требующей хирургической коррекции в максимально ранние сроки, в том числе, методами фетальной хирургии.

Изучение вышеуказанных вопросов требует дальнейшего развития, поскольку наличие новых методов изучения макро- и микроанатомии эмбриональных структур, широкое применение визуализирующих методов прижизненной диагностики, а также развитие применения хирургических методов коррекции врожденной патологии требуют более точной характеристики аномалий органов челюстно-лицевой области, в том числе языка [4, 12, 13, 20].

Литература

1. Открытая и пункционная хирургия плода в современном акушерстве / М. А. Абрамян, К. А. Гладкова, К. В. Костюков, Н. К. Тетруашвили. — Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. — 2014. — №1. — С. 3-8.
2. Арипова, Г. Значение функции языка в формировании зубочелюстных аномалий (на примере клинического случая) / Г. Арипова. — Текст : электронный // Stomatologiya. — 2016. — №2-3 (63-64). — С. 116-8. <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/2248> (дата обращения: 08.09.2022).
3. Баранов, В. С. Прикладное и фундаментальное направления пренатальной диагностики / В. С. Баранов, Э. К. Айламазян. — Текст : непосредственный // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — №3 (61). — С. 54-60.
4. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии / Н. В. Башмакова, Н. В. Косовцова, Г. Б. Мальгина, М. В. Павличенко. — Текст : непосредственный // Вестник Росздравнадзора. — 2016. — № 3. — С. 19-26.

5. Современный подход к пренатальной ультразвуковой диагностике аномалий развития орофациальной области / Н. А. Венчикова, А. А. Ершова-Павлова, И. В. Новикова [и др.]. — DOI 10.34883/PI.2022.12.1.003. — Текст : непосредственный // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2022. — Т.12, №1. — С. 29-37.
6. Венчикова Н. А. Новые возможности пренатальной диагностики орофациальных расщелин у плода в первом триместре / Н. А. Венчикова. — DOI 10.34883/PI.2021.11.2.006. — Текст : непосредственный // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2021. — Т. 11, №2. — С. 198-206.
7. Двух — и трехмерная эхография при аномалиях орофациальной области у плодов в I триместре беременности / Н. А. Венчикова, А. А. Ершова-Павлова, И. В. Новикова [и др.]. — DOI 10.21516/2413-1458-2020-19-4-299-305. — Текст : непосредственный // Пренатальная диагностика. — 2020. — Т.19, №4. — С. 299-305.
8. Анатомические основы оптимизации ультразвуковых скрининговых исследований в перинатологии / Л. М. Железнов, О. А. Леванова, С. А. Никифорова, С. А. Саренко. — DOI: 10.18499/2225-7357-2018-7-4-20-26. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2018. — Т.7, № 4. — С. 20-26.
9. Кугушев, А. Ю. Синдром гипоглоссии: обзор литературы и клинические случаи / А. Ю. Кугушев, А. В. Лопатин, С. А. Ясонов. — Текст : непосредственный // Детская хирургия. — 2019. — Т. 23, № 4. — С. 206-210.
10. Наследственные синдромы, включающие нарушения развития органов ротовой полости / Р. С. Петров, Л. Ф., Курило, Н. С. Демикова [и др.]. — Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2014. — № 4 (12). — С. 4-13.
11. Старикова, Н. В. Пренатальная диагностика расщелины неба по структурным особенностям и функции языка / Н. В. Старикова, А. Г. Надточий, М. И. Агеева. — Текст : непосредственный // Стоматология. — 2013. — № 92 (1). — С. 7075.
12. AboEllail, M. A. M. Fetal face as important indicator of fetal brain function / M. A. M. AboEllail, Hata T. — doi:10.1515/jpm-2016-0377. — Text : electronic // J. Perinat. Med. — 2017; 45 (6) : 729-736.
13. Assessment of the tongue frenulum in Beckwith-Wiedemann syndrome: Pre- and post-frenectomy findings / C. P. H. A. R. Cesar, G. M. X. Torres, N. S. Andrade [et al.]. — doi:10.1111/scd.12600. — Text : electronic // Spec. Care. Dentist. — 2021. — 41 (4) : 526-531.
14. How to make a tongue: Cellular and molecular regulation of muscle and connective tissue formation during mammalian tongue development / M. T. Cobourne, S. Iseki, A. A. Birjandi A. [et al.]. — doi:10.1016/j.semcbd.2018.04.016. — Text : electronic // Semin. Cell. Dev. Biol. — 2019. — 91 : 45-54.
15. Fetal tongue posture associated with micrognathia: An ultrasound marker of cleft secondary palate? / V. D'Ambrosio, F. Vena, L. Manganaro [et al.]. — doi:10.1002/jcu.22784. — Text : electronic // J. Clin. Ultrasound. — 2020. — 48 (1) : 48-51.
16. Tongue Growth during Prenatal Development in Korean Fetuses and Embryos / S. J. Hong, B. G. Cha, Y. S. Kim [et al.]. — doi:10.4132/jptm.2015.09.17. — Text : electronic // J. Pathol. Transl. Med. — 2015 . — 49 (6) : 497-510.
17. Fetal Micro and Macroglossia: Defining Normal Fetal Tongue Size / N. Koren, S. Shust-Barequet, T. Weissbach [et al.]. — doi:10.1002/jum.15983. — Text : electronic // J. Ultrasound Med. — 2022. — 10.1002/jum.15983.
18. Lee, J. Y. Bifid Tongue and Cleft Palate With and Without a Tessier 30 Facial Cleft: Cases of Rare Congenital Anomalies and a Review of Management and Literature / J. Y. Lee, H. Mohd Zainal, M. A. B. Mat Zain. — doi:10.1177/1055665619846772. — Text : electronic // Cleft. Palate. Craniofac. J. — 2019. — 56 (9) : 1243-1248.

19. Clinical outcomes of prenatal diagnosis of the fetal micrognathia: A case report / J. W. Lu, D. Lu, X. L. Zhang [et al.]. — doi:10.1097/MD.00000000000018648. — Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. — 2020. — 99 (4) : e18648.
20. Mak, A. S. L. Prenatal ultrasonography of craniofacial abnormalities / A. S. L. Mak, K. Y. Leung. — doi:10.14366/usg.18031. — Text : electronic // *Ultrasonography*. — 2019. — 38 (1) : 13-24.
21. McCrossan, S. Tongue Reduction for Macroglossia / S. McCrossan, S. Martin, C. Hill. — doi:10.1097/SCS.00000000000007276. — Text : electronic // *J. Craniofac. Surg.* — 2021. — 32 (5) : 1856-1859.
22. Parada, C. Mandible and Tongue Development / C. Parada, Y. Chai. — doi:10.1016/bs.ctdb.2015.07.023. — Text : electronic // *Curr. Top. Dev. Biol.* — 2015. — 115 : 31-58.
23. Pathogenesis of Cleft Palate in Robin Sequence: Observations From Prenatal Magnetic Resonance Imaging / C. M. Resnick, J. A. Estroff, T. D. Kooiman [et al.]. — doi:10.1016/j.joms.2017.10.006. — Text : electronic // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 2018. — 76 (5) : 1058-1064.
24. Rossi, A. C. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: A systematic review / A. C. Rossi, F. Prefumo. — doi:10.1016/j.ejogrb.2016.12.024. — Text : electronic // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2017. — 210 : 201-206.
25. Neonatal Macroglossia: Demographics, Cost of Care, and Associated Comorbidities / J. C. Simmonds, A. K. Patel, N. R. Mildenhall [et al.]. — Text : visual // *Cleft. Palate Craniofac. J.* — 2018. — 55 (8) : 1122-1129.
26. Tonni, G. Early prenatal diagnosis of orofacial clefts: evaluation of the retronasal triangle using a new three-dimensional reslicing technique / G. Tonni, G. Grisolia, W. Sepulveda. — doi:10.1159/000350181. — Text : electronic // *Fetal Diagn. Ther.* — 2013. — 34 (1) : 31-37.
27. Multidisciplinary Rehabilitation in a Case of Congenital Aglossia with Situs Inversus Totalis / T. Tripathi, Neha, S. Gill S. [et al.]. — Text : visual // *Int. J. Orthod. Milwaukee*. — 2015. — 26 (2) : 39-43.
28. Anterior Tongue Microglossia: Impact on Face Development / R. D. , Wallace, J. Puente-Espel, J. W. Thompson [et al.]. — doi:10.1097/SCS.00000000000006304. — Text : electronic // *J. Craniofac Surg.* — 2020. — 31 (4) : 973-975.
29. Walsh, J. Diagnosis and Treatment of Ankyloglossia in Newborns and Infants: A Review / J. Walsh, D. Tunkel. — doi:10.1001/jamaoto.2017.0948. — Text : electronic // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2017. — 143 (10) : 1032-1039.

Алексеева Татьяна Анатольевна (контактное лицо) — ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Российская Федерация (460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7). E-mail: toncks666@gmail.com Телефон: +79867707102

А.К. Аль Джафари, С.А. Ульяновская

Кафедра анатомии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СКУЧЕННОСТИ ЗУБОВ МЕТОДОМ БЫСТРОГО НЕБНОГО РАСШИРЕНИЯ

БНР — это эффективный метод для устранения скученности резцов верхней челюсти в раннем сменном прикусе. При БНР наблюдаются благоприятные спонтанные изменения небного вертикального положения верхних постоянных моляров (в направлении, противоположном расширению) и проявляется потенциал для имитации ожидаемого естественного поперечного роста. Фиксация аппарата для БНР на временных молярах и сохранение незадействованными постоянных моляров подразумевает профилактику повреждения пародонта, потери прикрепления, деминерализации и наружной резорбции корней постоянных коренных зубов. Быстрое небное расширение позволяет достичь стабильного скелетного расширения верхней челюсти в трансверзальном направлении с минимальными рисками рецидива в отдаленных результатах лечения: ширина твердого неба в среднем увеличилась на $7,10 \pm 2,41$ мм. Анализ данных конусно-лучевой компьютерной томографии во время планирования лечения пациентов с сужением верхней челюсти позволяет достичь эффективных и стабильных результатов лечения, уменьшая риск рецидива патологии, и является обязательным методом для качественной диагностики и планирования ортодонтического лечения.

Ключевые слова: быстрое небное расширение, верхняя челюсть, скученность зубов.

Al Jafari A.K., S.A. Ulyanovskaya

Department of Anatomy, Tver State Medical University

RESULTS OF ORTHODONTIC TREATMENT OF CROWDING OF TEETH BY THE METHOD OF RAPID PALATAL EXPANSION

BNR is an effective method to eliminate crowding of maxillary incisors in early mixed dentition. In BNR, there are favorable spontaneous changes in the palatal vertical position of the maxillary permanent molars (opposite of expansion) and the potential to mimic the expected natural transverse growth. Fixation of the BNR apparatus on the primary molars and keeping the permanent molars unused implies the prevention of periodontal damage, loss of attachment, demineralization and external resorption of the roots of permanent molars. Rapid palatal expansion makes it possible to achieve stable skeletal expansion of the maxilla in the transversal direction with minimal risk of recurrence in the long-term results of treatment: the width of the hard palate increased by an average of 7.10 ± 2.41 mm. Analysis of CBCT data during treatment planning for patients with narrowing of the maxilla allows achieving effective and stable treatment results, reducing the risk of pathology recurrence, and is an indispensable method for high-quality diagnostics and planning of orthodontic treatment.

Key words: rapid palatal expansion, upper jaw, crowding of teeth.

Введение

Частота перекрестного прикуса, по данным литературы достигает 25 % среди всех аномалии прикуса. Часто причиной этой патологии является недоразвитие верхней челюсти. Известно, что расширение верхней челюсти проводится различными способами, а выбор метода во многом определяется возрастом пациента.

В период временного и раннего сменного прикуса раскрытие срединного небного шва можно произвести аппаратом типа W-дуги или четырехпетельного небного бюгеля (аппараты медленного расширения). Можно в этот период применять и несъемные аппараты с очень слабой и медленной активацией [1,2,3].

В конечном периоде молочного и в начальном сменного прикусов можно применять регулятор функции R. Fra nkel. Регулятор устроен так, чтобы боковые щиты прилегали к коронкам зубов и альвеолярному отростку нижней челюсти и не касались их в области верхней челюсти с одной стороны при одностороннем буккальном прикусе и с обеих сторон при двустороннем.

Во втором периоде сменного прикуса (9-11 лет) после прорезывания боковых зубов предпочтение следует отдавать механически действующим аппаратам, например, V-образной дуге Herbst, которая укрепляется в области первых постоянных моляров, а ее отростки направлены кпереди и расширяют зубной ряд нижней челюсти, в области клыков, премоляров и моляров (дуга Merschon). Могут применяться несъемные аппараты с расширяющими винтами или разобщающе-расширяющие пластинки со срединным или секторальным распилами и винтами. Основным элементом в них являются ортодонтические винты.

Возраст пациента является важным фактором, определяющим необходимость раскрытия небного шва, так как поперечный рост челюсти к 18-19 годам практически закончен. Поэтому раскрытие шва желательно проводить до этого периода, пока не произошла полная оссификация костных швов, особенно при недоразвитии верхней челюсти с двусторонним перекрестным прикусом и скученностью зубов. Для быстрого небного расширения используется аппарат Нугах и его модификация Marco Rosa в возрасте от 7 до 11 лет [4,5]. В связи с этим, изучение способов расширения верхней челюсти является актуальной проблемой, как для клиники, так и для морфологических наук.

Цель исследования

Изучить результаты лечения скученности зубов методом быстрого небного расширения (БНР).

Материал и методы

Нами проведено проспективное исследование пациентов, ортодонтического отделения стоматологической клиники Гусь-Хрустальный. Все испытуемые находились на ранней стадии смешанного прикуса со скученностью верхних постоянных резцов или дефицитом места для постоянных боковых резцов без заднего перекрестного прикуса (возраст 7–11 лет, n= 30).

Во всех случаях мы использовали аппарат по Хаас, модифицированный для фиксации на верхних вторых молочных коренных зубах и верхних молочных

клыках. Все аппараты изготовлены в одной лаборатории. Активация винта приводилась в действие два раза в день (1/2 оборота — 0,4 мм) в первые 2–3 недели.

Для достижения цели мы провели морфометрию: измеряли расстояние между верхушкой и коронковой частью первых постоянных моляров, провели трансверзальные изменения в базальной кости верхней челюсти. На верхних постоянных молярах были проведены две вертикальные и две горизонтальные линии и измерены четыре угла.

- Линия А: от вершины (точка UAp) до вершины небного бугорка (точка UCu).
- Линия В: от центра ямки (точка UFo) до расщепления корня (точка UFu).
- Линия С: через правую и левую верхнюю небную поверхность. цементно-эмалевые (точки UPCEJ) соединения.
- Линия D: через правую и левую верхнюю щечную часть цементно-эмалевые (точки UBCEJ) соединения.

В каждом случае были измерены верхние внутренние углы между вертикальной и горизонтальной линиями. По среднему значению четырех углов, справа и слева, определялась выраженность щечно-небного наклона верхнего моляра. Любое увеличение угла указывает на небный наклон коронки. Любое уменьшение углов указывает буккальный наклон коронки.

Угол верхней Кривой Вильсона был измерен на пересечении двух линий, касающихся щечных и небных бугров первых постоянных моляров.

- Линия O: касательная к щечным и небным бугоркам верхних первых постоянных моляров.

На этом же срезе измерялись изменение ширины в поперечной плоскости между постоянными молярами в этой точке, линия, проходящая от верхушки небных корней первых верхних постоянных моляров (UAp); линия, проходящая от ямки верхних первых постоянных моляров (Fo точки). На аксиальном срезе измерялось расстояние между небными отверстиями.

Методы исследования: анатомические (изучение вариантной анатомии, КТ, 3D-модели, Клт, внутриротовые фотографии), морфометрические, анализ архивных данных, статистическая обработка с применением программы SPSS, 23,0.

Результаты и обсуждение

Среди обследуемых детей 60 % составляли мальчики и 40 % девочки. На рис. 1 представлены диаграммы изменения углов наклона зубов до и после наложения и активации ортодонтического аппарата: наклон 16 зуба до и после расширения увеличился с 99,7 до 100,5. Наклон 26 зуба увеличился с 101,5 до 102,5. Значения в группах сравнения статистически значимо различаются (об этом свидетельствует критерий Вилкоксона и значение $p < 0,05$).

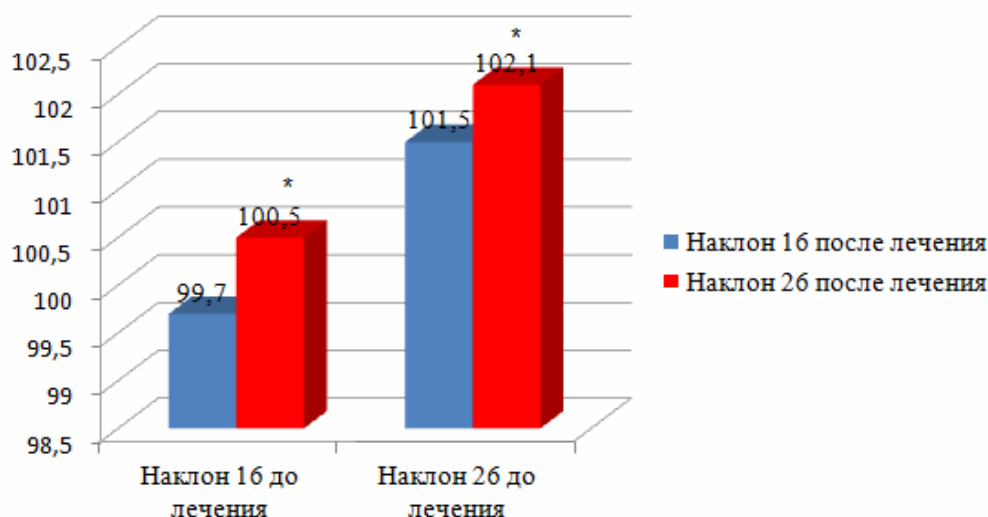


Рис. 1. Изменение наклона зубов в динамике быстрого небного расширения

Нами выявлено наличие небного наклона коронок верхних первых постоянных моляров противоположно расширению, средний рост наклона коронки $3,6^\circ$ — справа и $3,8^\circ$ — с левой стороны. Угол пересечения (выражение кривой Вильсона) верхних постоянных моляров увеличен на $7,7^\circ$.

При поперечном линейном изменении расстояние между верхушками небных корней верхних постоянных моляров в среднем увеличилось на 5 мм, расстояние между фиссурами правого и левого верхних первых постоянных моляров увеличилось 3,5 мм (рис.2).

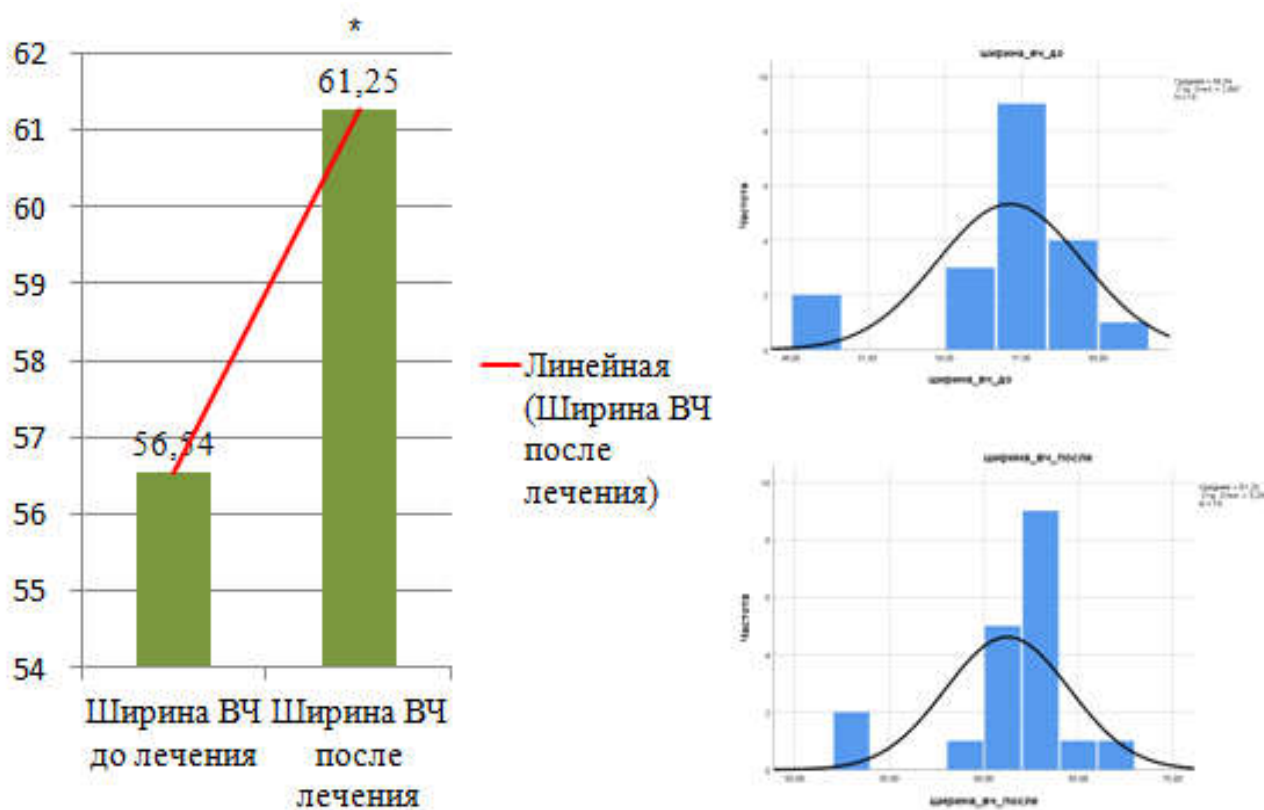


Рис. 2. Динамика изменения ширины верхней челюсти при БНР

После установки РПЭ на молочных зубах в сменном прикусе наблюдалось поперечное увеличение расстояния в области небного отверстия — 2,6 мм.

Наблюдается увеличение ширины ВЧ в процессе БНР с 56,5 до 61,3 мм, что наглядно иллюстрировано диаграммами и гистограммами распределений. Значения в группах сравнения также достоверно различались (об этом свидетельствует критерий Вилкоксона и значение $p < 0,05$).

При этом статистически значимых различий в группах сравнения в зависимости от пола выявлено не было.

Результат клинического обследования, анализ рентгенограмм небного шва до и после расширения показал, что у всех пациентов происходит раскрытие срединного небного шва. В ходе исследования обнаружено, что раскрытие срединного небного шва у пациентов, которым проводилось расширение без хирургического вмешательства имеет Vобразную форму на аксиальных срезах КЛКТ и расширение в большей степени происходило в переднем отделе верхней челюсти, а расширение в заднем отделе верхней челюсти происходило за счет вестибулярного наклона моляров. Все измерения показали статистически значимые изменения между T1-T0. Наблюдалось самокоррекция скученности постоянных резцов верхней челюсти при среднем зубо-челюстном несоответствии до лечения (T0) — 6,7 мм (SD 1,17) и при T1 0,79 мм (SD 0,46). В таблице 1 показаны средние значения и стандартные отклонения для всех угловых и поперечных линейных изменений при T0, T1, T1-T0: три угловых измерения динамики букколингвального наклона постоянных моляров и кривой Вильсона; два поперечных линейных перехода между апексами и ямками первых постоянных моляров; одно измерение поперечного расширения скелета через небное отверстие. Даже при отсутствии заднего перекрестного прикуса перед РПЭ, ни у одного из пациентов (T1) после расширения не обнаруживался ножницеобразный прикус (обратный перекрестный прикус), напротив, все пациенты показали правильное поперечное окклюзионное соотношение (рис.). Через 6–8 месяцев срединный небный шов заполнялся вновь образованной костью.

Таблица 1

Морфометрические параметры в процессе быстрого небного расширения по данным КЛКТ (M ± SD)

Параметры	T0	T1	T1-T0 ($p < 0,05$)
Угол наклона коронки верхнего моляра справа	74,6±4,18	78,2±4,37	3,6
Угол наклона коронки верхнего моляра слева	72,3±4,18	76,1±4,47	3,8
Угол верхней Кривой Вильсона	143,4±9,03	151,1±10,31	7,7
Поперечные линейные размеры перехода между апексами первых постоянных моляров	28,7±2,47	33,7±2,86	5,0
Поперечные линейные размеры перехода между ямками первых постоянных моляров	45,3±2,41	48,8±2,77	3,5
Поперечный размер на уровне небного отверстия	26,2±1,84	28,8±1,99	2,6

Таким образом, анализ непосредственных и отдаленных результатов проведенного лечения пациентов с сужением верхней челюсти свидетельствовал о положительной динамике изменении показателей. При сравнении результатов измерения диагностических моделей челюстей, рентгенологического анализа КЛКТ-черепов до, после интенсивного расширения верхней челюсти и после проведенного лечения выявлены положительные статистически значимые изменения изученных показателей. В результате проведенного лечения была нормализована окклюзия зубоальвеолярных дуг, восстановлена симметрия и пропорциональность лица, улучшен объем средней зоны лица. При осмотре полости рта отмечена нормализация межрезцовых линии зубоальвеолярных дуг, устранение палатоокклюзии, устранение дизокклюзии в вертикальном и сагиттальном направлениях.

Предложенные алгоритмы лечения пациентов с сужением верхней челюсти с использованием аппарата для быстрого небного расширения у детей в возрасте от 7 до 11 лет позволяет повысить эффективность проводимого лечения, предупреждают развитие рецидивов и осложнений и позволяют достичь стабильный результат лечения и в отдаленные сроки.

Обнаружено, что при сужении верхней челюсти, происходит значительная деформация зубоальвеолярной дуги, выражающаяся в уменьшении ее ширины и последующего образование дефицита места для дальнейшего прорезывания постоянных зубов.

Выводы

1. БНР — это эффективный метод для устранения скученности резцов верхней челюсти в раннем сменном прикусе.
2. При БНР наблюдаются благоприятные спонтанные изменения небного вертикального положения верхних постоянных моляров (в направлении, противоположном расширению) и проявляется потенциал для имитации ожидаемого естественного поперечного роста.
3. Фиксация аппарата для БНР на временных молярах и сохранение незадействованными постоянных моляров подразумевает профилактику повреждения пародонта, потери прикрепления, деминерализации и наружной резорбции корней постоянных коренных зубов.
4. Быстрое небное расширение позволяет достичь стабильного скелетного расширения верхней челюсти в трансверзальном направлении с минимальными рисками рецидива в отдаленных результатах лечения: ширина твердого неба в среднем увеличилась на $7,10 \pm 2,41$ мм.
5. Анализ данных конусно-лучевой компьютерной томографии во время планирования лечения пациентов с сужением верхней челюсти позволяет достичь эффективных и стабильных результатов лечения, уменьшая риск рецидива патологии, и является обязательным методом для качественной диагностики и планирования ортодонтического лечения.

Литература

1. Аль Джафари, А. К. Локальный эффект при быстром небном расширении — оценка с помощью КЛКТ / А. К. Аль Джафари. — текст непосредственный // Морфологические науки — фундаментальная основа медицины : материалы VI Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященная 125-летию со дня рождения профессора Ф. А. Новоселова / ред. Т. И. Пospelова, П. А. Елясин. — Новосибирск, 2021. — С. 28-30.
2. Аль Джафари, А. К. Особенности применения современных лучевых методов в диагностике и лечении сужения верхней челюсти / А. К. Аль Джафари, С. А. Ульяновская, Д. В. Баженов. — Текст : непосредственный // Современные проблемы морфологии : материалы научной конференции, посвященной памяти академика РАН профессора Льва Львовича Колесникова. — Воронеж : Научная книга , 2020. — С. 15-17.
3. Аль Джафари, А. К. Скелетные и зубные изменения через 1 мес после небного расширения /А. К. Аль Джафари, С. А. Ульяновская, А. Б. Давыдов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 16-17.
4. Непосредственные и постретенционные эффекты быстрого расширения верхней челюсти исследованы с помощью компьютерной томографии у растущих пациентов / F. Ballanti, R. Lione, E. Fanucci [et al.] // Угол Ортод. — 2009. — № 79. — С. 24-29.
5. Эффекты скелета верхней челюсти после быстрого расширения верхней челюсти оценены с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии / В. J. Garret, J. M Caruso, K. Rungcharassaeng [et al.] //Am J Orthod Dentofacial Orthop. — 2008 ; 134: 8-11.

Аль Джафари Атмба Казван Сами (контактное лицо) — аспирант кафедры анатомии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, tmsotba@gmail.com

Г.А.Арутюнян

Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

ФГБОУ ВО Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

АКТИВАЦИЯ ПЕРИЦИТОВ В РАЗВИВАЮЩИХСЯ МИКРОСОСУДАХ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Для эффективного обеспечения направленной и регулируемой миграции «почек роста» необходим достаточный резерв не только ЭК, но и самих «клеток сопровождения». Наши данные показывают, что этот резерв может быть обеспечен ранней и интенсивной пролиферацией перицитов в растущих капиллярах. Последующие события вполне предсказуемы: включение перицитов в формирующиеся «почки роста», их миграция в окружающую ткань и участие как в развитии самих капилляров, так и в тканеспецифическом гистогенезе в качестве полипотентных мезенхимных клеток. Перизндотелиальные клетки (перициты), таким образом, способны интегрировать два кардинальных направления морфогенеза — направленный рост сосудов и развитие специфических тканевых конструкций.

Ключевые слова: *перициты, регенерация соединительной ткани, микрососуды.*

G.A.Arutjunjan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

PERYCITES ACTIVATION IN DEVELOPING MICROVESSELS OF REGENERATED CONNECTIVE TISSUE

To effectively ensure directed and regulated migration of «growth buds», a sufficient reserve is required not only for ECs, but also for the «accompaniment cells» themselves. Our data show that this reserve can be provided by early and intense pericyte proliferation in growing capillaries. Subsequent events are quite predictable: the inclusion of pericytes in the emerging “growth buds”, their migration into the surrounding tissue, and their participation both in the development of the capillaries themselves and in tissue-specific histogenesis as pluripotent mesenchymal cells. Thus, periendothelial cells (pericytes) are capable of integrating two cardinal directions of morphogenesis— directed growth of blood vessels and development of specific tissue structures.

Key words: *pericytes, connective tissue regeneration, microvessels.*

Введение

Практически все гистогенетические процессы сопровождаются развитием новых сосудов. Ангиогенез, процесс образования новых сосудов из предсуществующих [5], является обязательным и одним из важнейших компонентов любых преобразований ткани. Новообразование капилляров обеспечивает возрастающие энергетические и пластические потребности формирующейся ткани, и, как теперь уже становится очевидным, является источником поступления в ткань полипотентных клеток, специфическая дифференцировка которых определяет, в конечном итоге, особенности структуры и функционирования дефинитивной ткани [4]. Сложившиеся традиционные представления о фазовом характере ангиогенеза и последовательности клеточных событий в процессе его осуществления, которые уже вошли в современные учебники [7], акцентируют внимание на ингибирующих

эффектах перицитов, которые включаются в состав стенок растущих сосудов на поздних стадиях их развития. Этому противоречит большой массив литературных данных, основанных, преимущественно, на экспериментах *in vitro* [9]. Общий итог анализа этих данных приводит к заключению о том, что появление перицитов в стенке растущего капилляра сопровождается, скорее активацией эндотелия, чем его супрессией, а сами перициты (или клетки-прогениторы) являются не менее, чем ЭК, активным компонентом растущего сосуда. Ранее было показано [1], что именно перициты образуют компоненты экстраклеточного матрикса, необходимые для миграции растущего сосуда («почки роста»). В настоящей работе мы попытались представить некоторые морфологические доказательства активной роли перицитов на ранних стадиях ангиогенеза. Мы полагаем, что в качестве таких доказательств могут быть свидетельства их пролиферативной активности, участие в формировании самих «почек роста» и прямые контактные взаимодействия с эндотелием.

Материал и методы исследования

Материал для электронно-микроскопического изучения был получен от 28 половозрелых крыс массой 200–230 г. Исследовались образцы регенерирующей соединительной ткани передней брюшной стенки после замещения ее дефекта полимерными сетчатыми имплантатами [2, 3]. Все манипуляции и забор материала проводились в условиях общей внутрибрюшинной анестезии этаминалом натрия (50 мг/кг массы). Животные содержались в стандартных условиях вивария и выводились из эксперимента передозировкой анестетика. Выведение животных из эксперимента проводили на 7, 14 и 21 сутки в соответствии с Приказом № 742 от 13.11.84 «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

После срединного разреза кожи и осторожного сепарирования подкожной соединительной ткани вырезались фрагменты мышц передней брюшной стенки, которые замещались кусочками сетки из различных полимерных материалов. После выполнения операции кожа раны зашивалась наглухо. Случаи, в которых встречались признаки гнойного воспаления, из исследования исключались.

Образцы для электронной микроскопии забирались из стандартных областей имплантата через 1, 3, 7, 14 и 21 сутки после операции. Материал фиксировался *in situ* иммерсией 2,5 % глютарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) 20–30 минут; затем вырезались кусочки ткани, которые дофиксировались в таком же растворе в течение 2-х часов и далее проводились по известной методике, принятой в лаборатории: постфиксация в 1 % OsO₄, дегитратация в восходящих концентрациях этанола, заливка в аралдит. Полутонкие срезы служили для ориентации образцов и выбора зоны исследования. Тонкие срезы окрашивали уранил ацетатом и цитратом свинца.

Результаты и обсуждение

Принципиально, процесс формирования артефициальной брюшной стенки был одинаков при имплантации всех модификаций сетчатого материала. Ткань

дермы прорастала между нитями сетки и формировала сплошную соединительно-тканную пластинку, сосуды которой развивались из сосудов дермы и из капилляров мышечной ткани по периферии имплантата.

Поскольку соединительно-тканная пластинка брюшной стенки формируется на основе сетки *de novo*, удастся последить все стадии развития соединительной ткани и капилляров. Рост новых сосудов и формирование капиллярной сети имплантата, в общем, заметно опережают развитие и созревание его соединительно-тканной основы. Полностью сформированный и функционирующий капилляр молодой соединительной ткани представлен на рис. 1. Можно видеть, что эндотелий еще сохраняет некоторые характеристики синтетического фенотипа, а плоские отростки перицитов, заключенные в базальную пластинку (БП), формируют второй слой стенки сосуда. Иногда эти отростки пенетрируют слои БП и образуют адгезионные и щелевые контакты с базальной поверхностью ЭК. Вследствие особенностей морфологии клеточные тела перицитов на тонких срезах выявляются не часто.

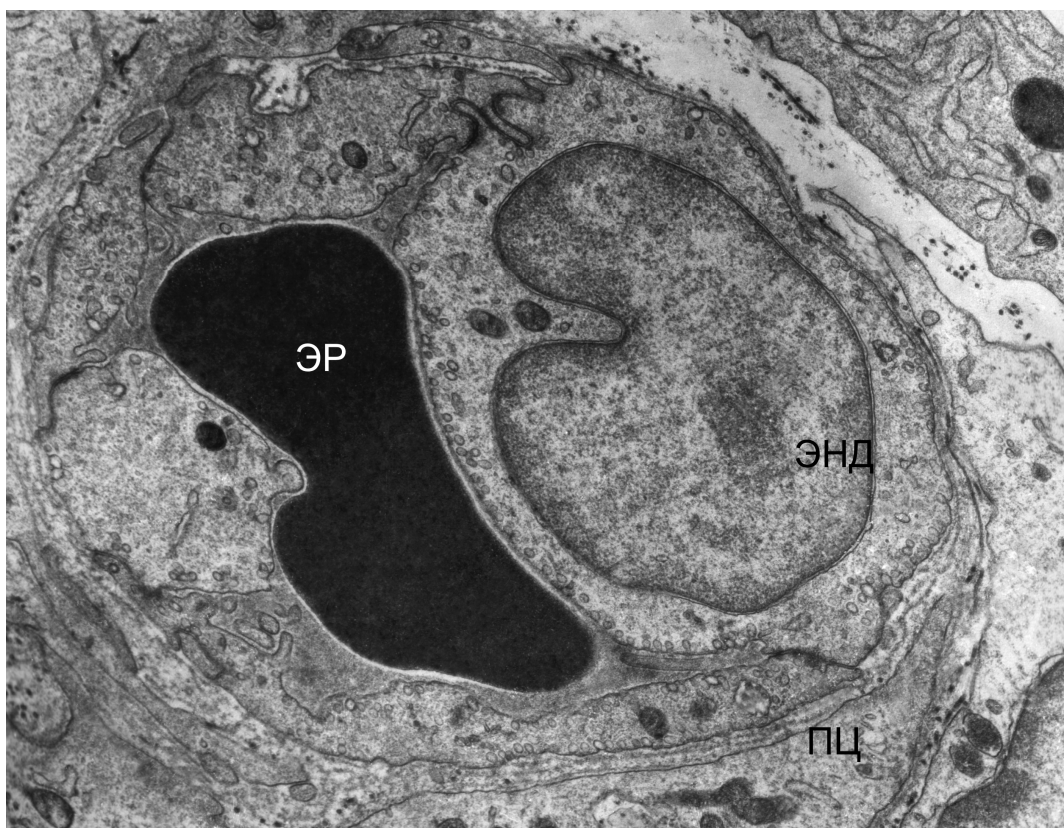


Рис. 1. Новообразованный капилляр, включенный в общую циркуляцию. Ув. 6000. ЭР — эритроцит в просвете сосуда, ПЦ — перицит, ЭНД — эндотелий

Рост новых капилляров соединительной ткани начинается уже в первые сутки после вмешательства, наиболее интенсивно происходит в течение первой недели, и к концу второй недели число капилляров в новообразованной ткани становится максимальным. В последующем, по мере ремоделирования капиллярной сети и формирования плотной соединительной ткани в имплантате, общее число

капилляров уменьшается почти в 2 раза. Самые начальные стадии роста сосудов от предсуществующих капилляров и венул дермы диагностируются при электронной микроскопии достаточно редко (рис. 2). Они представлены типичными «почками роста», причем мигрирующие ЭК и отростки перицитов (периэндотелиальных клеток) формируют вершину «почки», используя компоненты экстраклеточного матрикса (рис. 3). Морфология перицитов весьма напоминает строение ЭК. Они представляют собой крупные активные клетки, с развитым гранулярным эндоплазматическим ретикуломом, эухроматичным ядром и, иногда, 1-2 ядрышками. Каких-либо признаков базальной пластинки на этих стадиях развития капилляра мы не отмечаем. Перицитарное сопровождение растущей эндотелиальной трубки отмечалось во все фазы новообразования капилляров, что свидетельствовало об явном увеличении числа самих перицитов, по меньшей мере сравнимом с пролиферацией эндотелия.

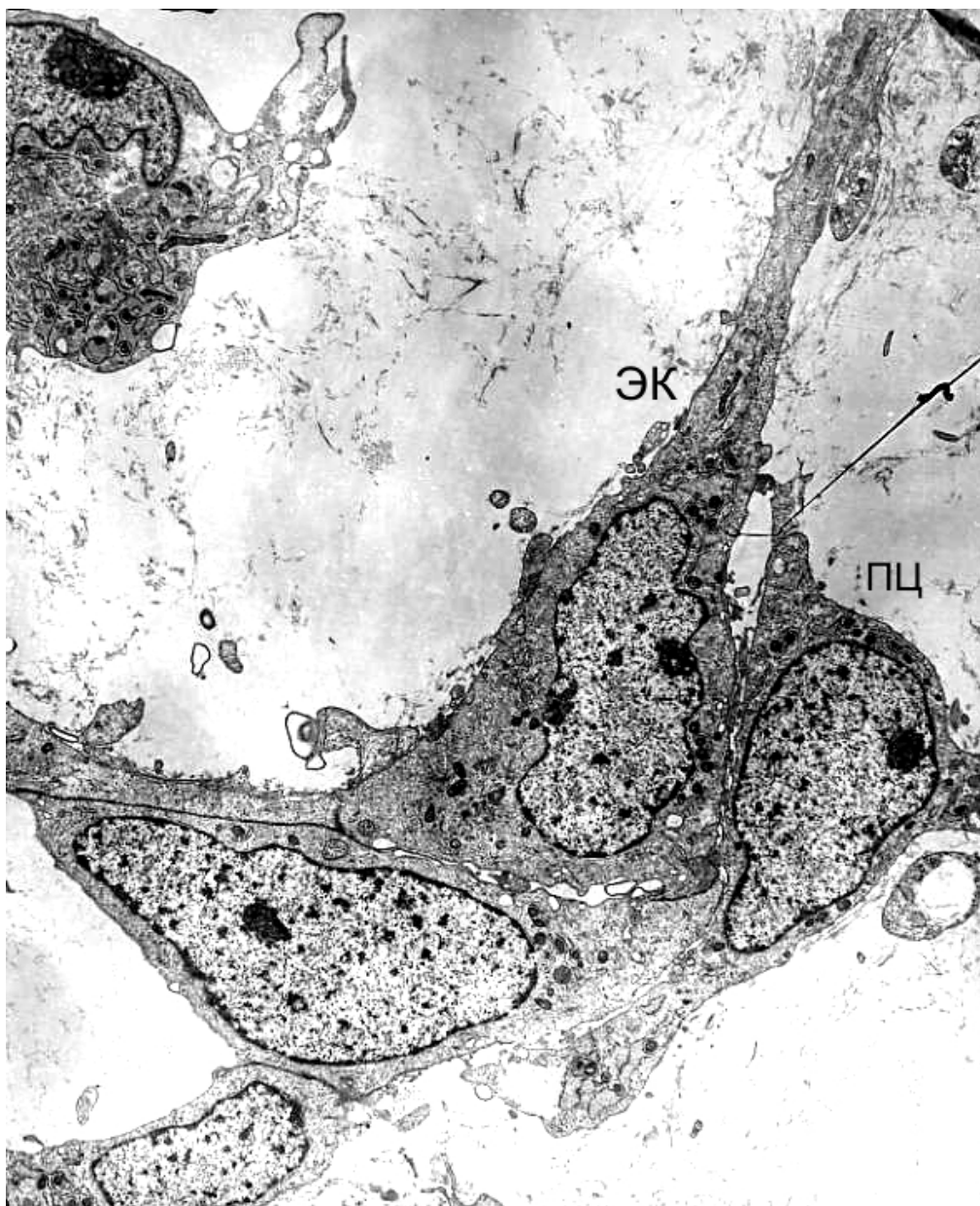


Рис. 2. Дистальный сегмент «почки роста», сформированный эндотелиальными клетками (ЭК) и прилегающим перицитом (ПЦ). Ув 12000



Рис. 3. Формирование просвета (ПР) растущего капилляра. Ув. 13000.
ПЦ — перицит

При электронно-микроскопическом исследовании во втором слое сосудистой стенки чаще, чем в эндотелии, встречаются клетки в различных фазах митоза (рис 4.). Нередко пролиферирующие перициты образуют массивную сплошную «муфту» вокруг эндотелиальной трубки (рис. 5).

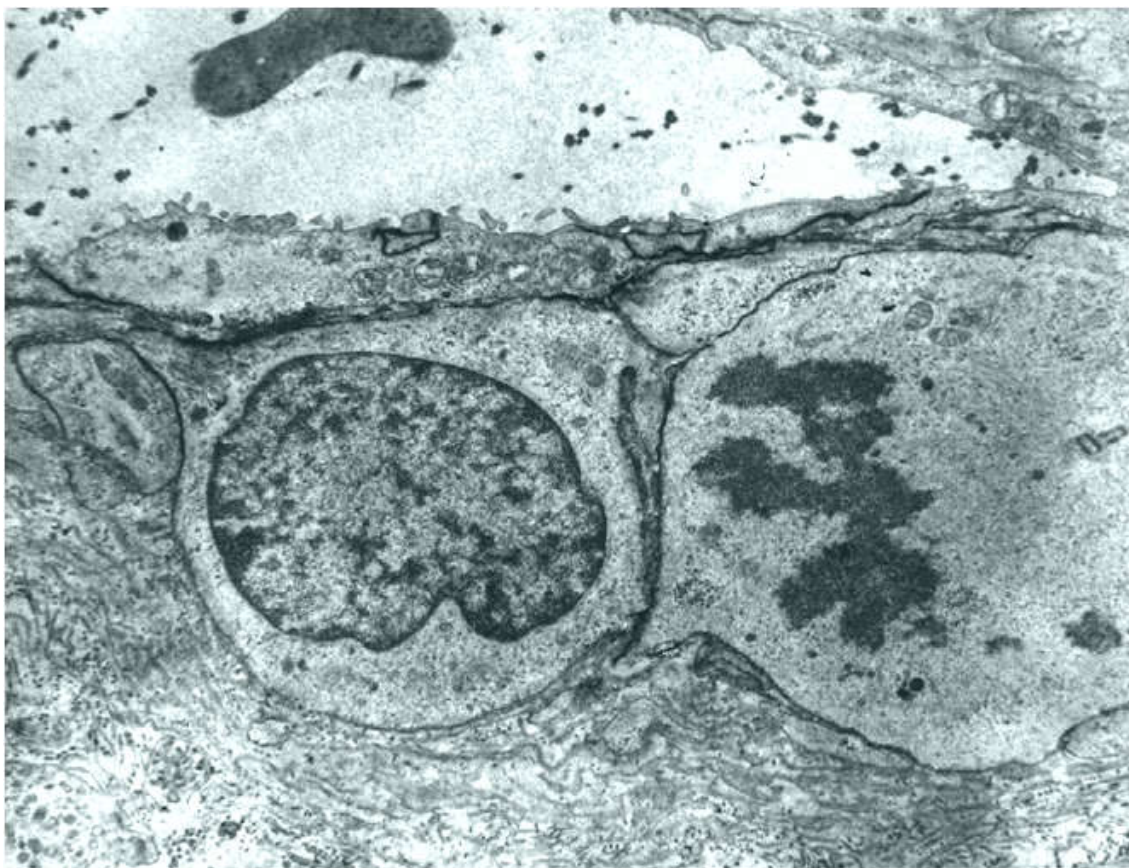


Рис. 4. Митоз во втором (перичитарном) слое активированного капилляра.
Ув. 9000

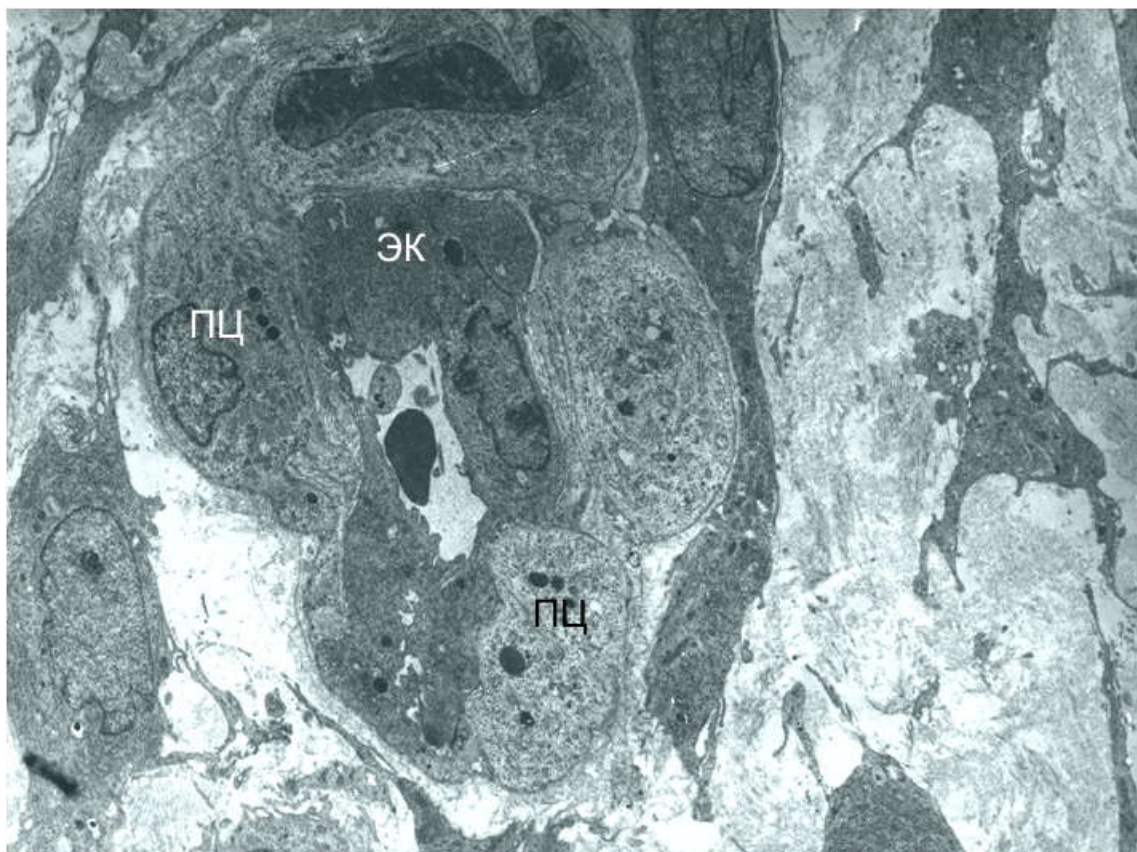


Рис. 5. Перичитарная «муфта» в проксимальном сегменте растущего капилляра. Ув. 5000. ПЦ — перичиты, ЭК — эндотелиальная клетка

Даже на более поздних стадия роста капилляров, уже имеющих сформированный просвет и включенных в циркуляцию, мы регулярно встречали активные периэндотелиальные клетки рядом с мигрирующим эндотелием (рис. 6). Эти клетки образуют локальные, по-видимому, коммуникационные, контакты с ЭК. Можно ожидать, что подобные контакты являются морфологическим эквивалентом регуляторных эндотелио-перицитарных взаимодействий.

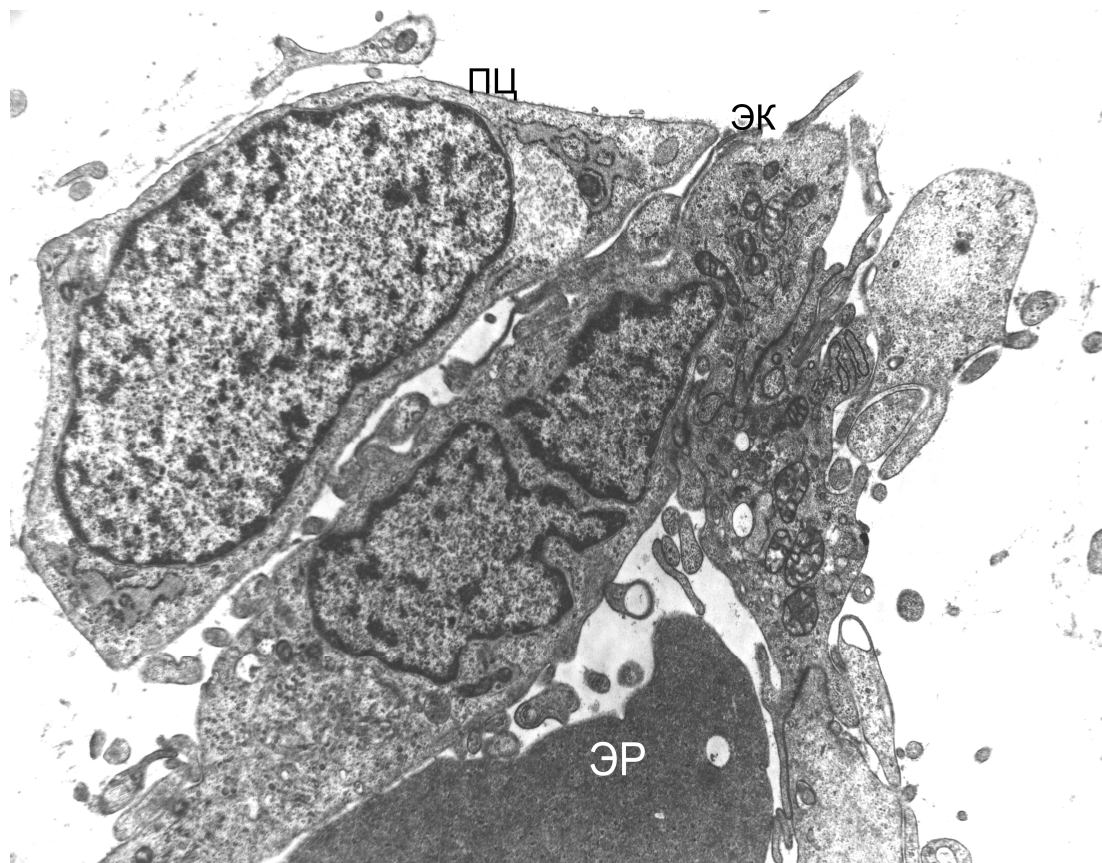


Рис. 6. Локальные перицито-эндотелиальные соединения у вершины растущего капилляра. Ув. 13000. ПЦ — перицит, ЭК — эндотелиальная клетка, ЭР — эритроцит

Инициация пролиферативной активности ЭК, необходимая для развития и роста новых капилляров, требует наличия внешних стимулов [6,8]. В регенерирующей соединительной ткани, как и при других ангиопрлиферативных состояниях, роль подобных стимулов выполняют цитокины, в частности, факторы роста. Их источником являются клетки воспалительного инфильтрата, в первую очередь моноциты/макрофаги [11]. Эти клеточные формы постоянно выявляются в непосредственной близости от растущего сосуда. При заживлении ран активация синтеза ДНК в ЭК сосудов отмечается повсеместно через 24 ч после раневого повреждения, что примерно совпадает с завершением волны миграции моноцитарных клеток. Большинство цитокинов способны стимулировать не только деление клеток, но и их миграцию.

Для ЭК миграция является формообразующим процессом, поскольку без нее невозможен рост сосуда в длину и формирование трубки. Как и в других случаях кле-

точной локомоции, ЭК способны перемещаться по субстрату, формируя временные фокальные интегринзависимые контакты с компонентами экстраклеточного матрикса. Для ЭК, в отличие от «свободно-живущих» клеточных форм, фиксация к ЭКМ необходима и для реализации пролиферативных эффектов факторов роста, поскольку, как показали исследования, инициация факторов транскрипции в эндотелии требует, наряду с внешним сигналом, сочетанной деформации клеточной мембраны и ядра [13]. В растущей капиллярной почке со щелевидным просветом и при отсутствии циркуляции реальными силами, деформирующими ЭК могут быть напряжения, которые развиваются при миграции самих клеток. Перициты (периэндотелиальные клетки), которые, похоже, всегда сопровождают мигрирующий эндотелий, могут выполнять роль своеобразного субстрата для миграции ЭК, образуя адгезионные соединения с мембраной ЭК [12]. В новообразующейся соединительной ткани формирование внеклеточного компонента, как мы убедились, заметно запаздывает по сравнению с активацией ангиогенеза.

Понятно, что для эффективного обеспечения направленной и регулируемой миграции «почек роста» необходим достаточный резерв не только ЭК, но и самих «клеток сопровождения» [10]. Наши данные показывают, что этот резерв может быть обеспечен ранней и интенсивной пролиферацией перицитов в растущих капиллярах. Последующие события вполне предсказуемы: включение перицитов в формирующиеся «почки роста», их миграция в окружающую ткань и участие как в развитии самих капилляров, так и в тканеспецифическом гистогенезе в качестве полипотентных мезенхимных клеток. Периэндотелиальные клетки (перициты), таким образом, способны интегрировать два кардинальных направления морфогенеза — направленный рост сосудов и развитие специфических тканевых конструкций.

Литература

1. Банин, В. В. Роль перицитов в механизме новообразования сосудов регенерирующей соединительной ткани / В. В. Банин. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2003. — Т. 126, № 6. — С. 43-51.
2. Цитологические реакции ткани передней брюшной стенки вследствие имплантации полимерной сетки Ethicon / Н. Б. Странжа, В. В. Банин, В. Б. Суслов [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2018. — Т. 153, № 3. — С. 34-37.
3. Amid, P. K. Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of their applications / P. K. Amid, A. G. Shulman, M. Hakakha. — Text : visual // Langenbecks Arch. Chir. — 1993. — v. 379, № 1. — p. 168-176.
4. Bone marrow stem cells: nature, biology, and potential applications / P. Bianco, M. Riminucci, S. Gronthos, P. G. Robey. — Text : visual // Stem Cells. — 2001. — v.19, № 3. — p. 180-192.
5. D'Amore, P. Mechanisms of angiogenesis / P. D'Amore, R. Thompson. — Text : visual // Ann. Rev. Phys. — 1987. — v. 49, № 2. — p. 453-464.
6. Davis, G. E. Molecular control of capillary morphogenesis and maturation by recognition and remodeling of the extracellular matrix: functional roles of endothelial cells and pericytes in health and disease / G. E. Davis, P. R. Norden, S. L. K. Bowers. — doi:10.3109/03008207.2015.1066781. — Text : electronic // Connect Tissue Res. — 2015. — v. 56, № 5. — pp. 392–402.

7. Folkman, J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview / J. Folkman. — Text : visual // Regulation of angiogenesis. — Basel : Birkhauser Verl., 1997. — p. 1-8.
8. Geevarghese, A. Pericyte-endothelial cross-talk: implications and opportunities for advanced cellular therapies / A. Geevarghese, I. M. Herman. — doi:10.1016/j.trsl.2014.01.011. — Text : electronic // SchTransl Res. — 2014. — v. 163, № 4. — P. 296–306.
9. Hirschi, K. K. Control of angiogenesis by the pericyte: molecular mechanisms and significance / K. K. Hirschi, P. A. D'Amore. — Text : visual // Regulation of angiogenesis. — Basel : Birkhauser Verl., 1997. — P. 419-428.
10. Nehl, V. Pericyte involvement in capillary sprouting during angiogenesis in situ / V. Nehl, K. Denzer, D. Drenckhahn. — Text : visual // Cell Tissue Res. — 1992. — v. 270, № 2. — P. 469-474.
11. Polverini, P. J. Macrophage-induced angiogenesis: a review / P. J. Polverini. — Text : visual // Macrophage-derived regulatory factors. — Basel, Karger, 1989. — P. 54-73.
12. Pericyte dynamics during angiogenesis: new insights from new identities / Stapor P. C., Sweat R. S., Dashti D. C. [et al.]. — . doi:10.1159/000362276. — Text : electronic // J Vasc Res. — 2014. — v. 51, № 3. — P. 163–174.
13. Induction of initial steps of angiogenic differentiation and maturation of endothelial cells by pericytes in vitro and the role of collagen IV. Histochem / Zh. Zhou, F. Pausch, U. SchlützerSchrehardt [et al.]. — doi 10.1007/s00418-015-1398-z. — Text . electronic // Cell Biol. — 2016. — v.145. — pp. 511–525.

Арутюнян Г.А. (контактное лицо) — преподаватель кафедры морфологии человека Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова

**А.В. Ахматов, Д.С. Леднева, С.Л. Матусевич, А.А.Марков, И.А. Аптекарь,
А.Р. Нурғалиева**

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия

ГБУЗ ЯНАО «Межевская ЦРБ», с. Мужы, Россия

МЕЗОНЕФРАЛЬНЫЙ ПРОТОК В РОЛИ ПРОМОТОРА ПРОЦЕССОВ МОРФОГЕНЕЗА В ЗОНЕ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ МЕЗЕНХИМЫ

Процессы эпигенеза в развивающемся зародыше человека и птицы зачастую обусловлены особенностями развития органов, выполняющих роль промоторов гисто- и органотипической дифференцировки эмбриональных бластем. К числу органов-промоторов может быть отнесен мезонефральный проток.

Ключевые слова: *эмбрион человека, эмбрион птицы, мезонефральный проток, промежуточная мезенхима, нефрогенез, нефроногенез*

A.V.Akhmatov, D.S.Ledneva, S.L.Matusevich, A.A.Markov, I.A.Aptekar, A.R.Nurgalieva
Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
Mezhevskaya Central Regional Hospital, Muzhi, Russia

MESONEPHRIC DUCT AS A PROMOTER OF INTERMEDIATE MESENCHYMAL MORPHOGENESIS

Epigenetic processes in the developing human and bird embryos depend on the characteristics of the organs that act as promoters of the histo- and organotypic embryonic blastemal differentiation. The mesonephric duct can be classified as a promoter organ.

Key words: *human embryo, poultry embryo, mesonephric duct, intermediate mesenchyme, nephrogenesis, nephronogenesis*

Введение

Пренатальный период онтогенеза относится ко времени наиболее стремительных процессов морфогенеза, реализации большинства механизмов эволюционирования гисто- и органогенезов [2; 5; 8].

Одновременно материальный субстрат организма зародыша является общим объектом исследования для специалистов клеточной биологии, анатомии человека и эмбриологии. Одним из недостаточно изученных вариантов морфогенеза является феномен органов-промоторов, принимающий зачастую определяющее участие в преобразованиях клеточных коопераций и эмбриональных бластем на стадиях провизорного и дефинитивного гисто- и органогенеза в организме зародыша.

В качестве органов-промоторов выступают осевые органы дорзального комплекса — хорда и нервная трубка — а также осевые органы второго поколения — мезонефральный проток и его производные — парамезонефральный и метанефральный протоки [3; 7].

Цель работы

Выявление промоторного значения мезонефрального протока в процессах нефро- и нефроногенеза развивающихся зародышей — представителей основной (человек) и боковой (птица) ветвей эволюционирования хордовых.

Материал и методы

Объектом исследования послужили эмбрионы (131) и плоды (28) человека и 268 зародышей кур (бройлер, кросс: Гибро PG+). Эмбрионы и плоды человека получали при проведении медицинского аборта у анамнестически здоровых женщин в лечебных учреждениях г. Тюмени с их информированного согласия. На каждой стадии развития человека было исследовано 4 и более зародышей, птицы – по 3 зародыша. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу [4]. При анализе препаратов использовали микроскоп и фотокамеру Canon EOS 5D. Проведение исследования согласовано с Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России.

Результаты и обсуждение

Стартовая позиция первичной почки птицы к окончанию вторых суток инкубации выводковой камеры представлена эмбриональной бластемой, промежуточной мезенхимой с начальными проявлениями органогенеза мезонефрального протока. В центре бластемы выявляется полость с овальным просветом, стенка которой образована конгломератом плотно прилегающих друг к другу клеток.

В краниальных сегментах, в центральной зоне бластемы, начинается формирование протока, покрытого многорядным пластом клеток округлой и овальной формы. Начинается построение эпителиальной выстилки, определяется полярность клеток и базальная пластинка пласта формирующегося мезонефрального протока. В это время зародыш находится на 16 стадии развития [1].

К 52 часам инкубации в зачатке первичной почки перифокально от Вольфова протока в промежуточной мезенхиме начинают выявляться островки сгущений клеток – источники формирования мезонефронов, которые проходят стадии шаровидного зачатка, зачатка в виде запятой, s-образного зачатка. Округлая часть эмбрионального зачатка затем преобразуется в почечное тельце, продольная часть – в канальцевый отдел мезонефрона. Параллельно формообразованию структурно-функциональных единиц осуществляется становление сосудистого бассейна мезонефрального отдела промежуточной мезенхимы. Следует отметить, что в «пионерных» (краниальных) сегментах нефроногенез реализуется в зоне бессосудистой мезенхимы, поэтому в нефронах 1-й генерации артериальные клубочки отсутствуют. Шаровидный зачаток тельца затем преобразуется в нефростому, лентовидная часть выполняет роль целомодукта низших вторичнополостных животных.

Формирование нефронов 2-й генерации соответствует стадии структурно-функциональной стабильности органа, сопровождается ангиогенезом и построением одно-, двухполюсных клубочков либо клубочков гломерульного типа. Нефроны 3-й генерации образуются в каудальном отделе зачатка первичной почки по мегалотипическому варианту. В образовании вентро-дорзальных нефронов принимает участие механизм индуктивной сегментации и формирования нефронов по веерному типу.

Верный тип нефрогенеза в последствие будет обеспечивать формирование нефронов постоянной почки. Сальтаторный нефрогенез «следует» за разрастающимся по направлению к клоаке мезонефральном протоке, что свидетельствует о его протекторном значении в процессах мезонефрогенеза. Роль мезонефрального протока в реализации органогенеза первичной почки определяется способностью клеток протока продуцировать биологически активные субстраты, выполняющие функции факторов роста и дифференцировки клеток эмбриональных зачатков, регуляторов сигнальных путей, что, в прочем, характерно и для других развивающихся органов мочевыделительной системы [9; 10; 12].

Возможность участия мезонефрального протока в мезонефрогенезе подтверждается исследованиями о межэпителиальной зависимости зачатка мочеточника и промежуточной мезенхимы [11]. Также было показано, что эпителиальный зачаток мочеточника обеспечивает передачу сигнала стволовых клеток SCF-KIT и регулирует состояние клеток канальцев нефрона [13]. По мере смещения процессов органогенеза в центральные и каудальные сегменты мезонефрального отдела промежуточной мезенхимы преобразуется спектр сигнального воздействия мезонефрального протока и как результат — образуются очаги гемопоэза развивающейся первичной почки.

Сравнивая параллелизм органогенеза первичной почки птицы и первичной почки человека ряд исследователей отмечают появление островков кроветворения и при развитии мезонефроса человека как продукт эмбриопатии [5; 6].

В нефронах 2-й и 3-й генерации, а также в нефронах вентро-дорзальной группы формируется фильтрационный барьер, важными компонентами которого являются висцеральный листок почечного тельца, трехслойная базальная мембрана и фенестрированные эндотелиоциты.

Фильтрационный барьер формируется к 104 часам и сохраняется в состоянии функциональной активности до 12 суток инкубации выводковой камеры, когда в первичной почке стабилизируются процессы мочеобразования. Висцеральный листок капсулы тельца представлен подоцитами с многочисленными гетероморфными цитоподиями и их терминальными сегментами. Длинные разветвленные цитотрабекулы небольшого диаметра (1,5-2 мкм) и более мелкие цитоподии в виде гроздьев покрывают всю базальную мембрану.

К 132 часам инкубации четко определяются тела подоцитов, нарастает число цитоподий и площадь контакта с базальной мембраной, формируется межуточная основа мезангия. Ангиогенез капиллярного клубочка продолжается, и на стадии 156 часов инкубации представлен оформленной системой артериального и капиллярного отделов.

После 12 суток инкубации выводковой камеры в первичной почке начинают превалировать процессы атрофии. Мезонефральные тельца подвергаются деструкции и замещаются гиалиновыми мембранами. Атрофия тельца инициируется трансформацией эпителиоцитов париетального листка капсулы в столбчатые клетки с выраженной апокриновой секрецией. Полость капсулы переполняется секре-

торным содержимым, нарушается фильтрационный барьер, погибают подоциты, фрагментируется базальная мембрана, прекращается кровоток в сосудистой системе тельца.

Активно осуществляются процессы развития эмбриональных структур, связанных с промежуточной мезенхимой и мезонефральным протоком, где осуществляется системогенез органов мочеобразования в краниокаудальном векторе. Регулирующим органом отмеченных преобразований является мезонефральный проток, по ходу которого салътаторно формируются зачаток первичной почки, а затем её структурно-функциональные единицы — мезонефроны.

В первичной почке человека строятся нефроны трех генераций, каждая из которых имеет морфофункциональные особенности, что подтверждается результатами гистологического и морфометрического анализа (рис. 1).

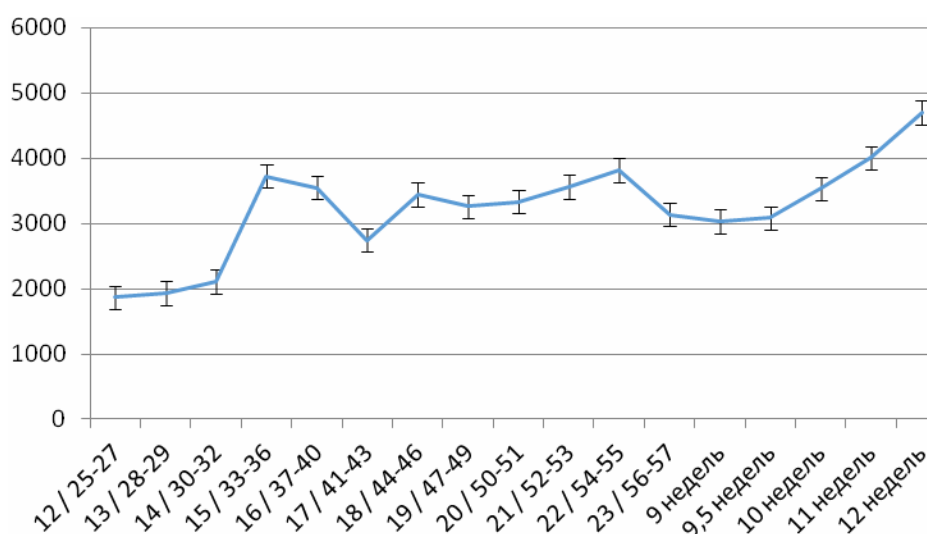


Рис. 1. Морфометрические показатели мочевого пространства мезонефронов первичной почки человека

Заключение

Мезонефральный проток в соответствии с хроновектором дифференцировки эпителиальной выстилки выполняет роль регулятора ростовых и морфогенетических трансформаций в промежуточной мезонефральной мезенхиме до этапа инволюции туловищной почки.

Литература

1. Провизорные органогенезы на стадиях витального цикла первичной почки птицы / А. В. Маргарян, В. А. Шидин, Д. А. Мухамедьяров [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфологические ведомости. — 2014. — № 1. — С. 54-61.
2. Сравнительная характеристика развития мезонефронов первичной почки человека и птицы с помощью эконометрического метода / А. В. Маргарян, Г. С. Соловьев, С. М. Пантелеев [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. — 2016. — Т. 17, № 2(86). — С. 139-143.
3. Параллелизм органогенезов на этапах витального цикла мезонефроса зародышей яйцекладущих и живородящих амниотов / Д. А. Мухамедьяров, Д. Б. Никитюк, Г. С. Соловьев. — Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. — 2019. — Т. 20, № 3 (99). — С. 58-64.

4. Методологические аспекты изучения гистогенеза у человека и животных / В. В. Семченко, С. С. Степанов, Л. П. Тельцов [и др.]. — Текст непосредственный // Морфологические ведомости. — 2013. — № 4. — С. 69-75.
5. Проблемы морфогенеза, презумпция провизорности / Г. С. Соловьев, В. Л. Янин, С. М. Пантелеев [и др.]. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник научных трудов Всероссийской научной конференции. Вып. 6 / ред. И. А. Одинцова, С. В. Костюкевич. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2021. — Вып. 6 : Гистогенез, реактивность и регенерация тканей. — С. 62-74.
6. Морфологическое обоснование системообразующей функции мезонефрального протока птиц / Г. С. Соловьев, В. А. Шидин, В. Л. Янин [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. — 2022. — Т. 23, № 1 (109). — С. 154-158.
7. Варианты дивергенции органогенеза в эмбриофетальном периоде человека / В. А. Шидин, Д. Н. Гузенков, А. А. Вотинцев [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 246-247.
8. Параллелизм органогенеза при формировании первичной почки человека и первичной почки птицы / В. Л. Янин, Г.С. Соловьев, В. А. Шидин [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 252.
9. Cai, D. Modeling and analysis of collective cell migration in an in vivo three-dimensional environment / D. Cai, W. Dai, D. J. Montell. — DOI: 10.1073/pnas.1522656113. — Text : electronic // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2016. — V. 113. — P. E2134–E2141.
10. Tissue Flow Induces Cell Shape Changes During Organogenesis / G. Erdemci-Tandogan, M. J. Clark, J. D. Amack, M. L. Manning. — DOI:10.1016/j.bpj.2018.10.028. — Text : electronic // Biophys J. — 2018. — V. 115. — I. 11. — P. 2259-2270.
11. Hashimoto, H. Polycystic kidney disease in the medaka (*Oryzias latipes*) pc mutant caused by a mutation in the Gli-Similar3 (*glis3*) gene / H. Hashimoto, R. Miyamoto, N. Watanabe [et al.]. — DOI: 10.1371/journal.pone.0006299. — Text : electronic // PLoS One. — 2009. — V. 4. — I. 7: e6299. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706989/> (дата обращения: 02.05.2022).
12. Little, M. H. Kidney organoids: accurate models or fortunate accidents / M. H. Little, A. N. Combes. — DOI:10.1101/gad.329573.119. — Text : electronic // Genes Dev. — 2019. — V. 33. — I. 19-20. — P. 1319-1345.
13. Similar developmental patterns in immunolocalisation of stem cell factor and KIT in bovine meso- and metanephros / N. Tsikolia, M. Sakurai, K. Spanel-Borowski, A. M. Ricken. — Text : visual // Histochem Cell Biol. — 2010. — V. 133, I. 4. — P. 417-424.

Ахматов Александр Владимирович (контактное лицо) — соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(345)220-30-93, solovyev@tyumsmu.ru

Ю.Г. Барановский¹, Е.Ю. Шаповалова², Ф.Н. Ильченко¹, Н.П. Барсуков¹,
А.Г. Барановский¹

¹ Кафедра хирургии №2

² Кафедра гистологии и эмбриологии

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

ВЛИЯНИЕ ДЕРМАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА С КСЕНОГЕННЫМИ ФИБРОБЛАСТАМИ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ КОЖНОГО ДЕФЕКТА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И В УСЛОВИЯХ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (23 СУТКИ РЕГЕНЕРАЦИИ)

Способность кожных дефектов к восстановлению ограничена размерами диаметра дефекта, зависит от возраста и полноценности кровоснабжения в зоне дефекта [11]. Исследование выполнено на 14-ти белых половозрелых мышах линии C57 / B1 в возрасте до 4-х до 10-ти месяцев, которые содержались в виварии института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы по 7 особей в каждой. Во всех группах кожу однотипно иссекали в виде круга диаметром 12 мм, к краям раны кожно-фасциальными узловыми швами фиксировали силиконовое кольцо с наружным диаметром 12 мм атравматичным шовным материалом «Полипропилен» 5-0 [2]. В обеих группах проводили ишемизацию раны и в экспериментальной группе в рану трансплантировали дермальный эквивалент с ксенофибробластами. На 23-и сутки регенеративного гистогенеза после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами толщина эпителиального покрова биоптатов статистически достоверно на $10,04 \pm 0,01$ % больше, чем в группе без лечения. При этом эпидермис биоптатов экспериментальной группы выглядит более дифференцированным с большим количеством рядов клеток в шиповатом, зернистом и роговом слоях. Площадь занимаемая упорядоченно расположенными коллагеновыми волокнами была статистически значимо на $17,65 \pm 0,02$ % больше, чем в контроле. Архитектоника коллагеновых волокон различается в поверхностных и глубоких слоях биоптатов. Васкуляризация таких биоптатов статистически достоверно на $8,76 \pm 0,001$ % меньше, чем в биоптатах контрольной группы.

Ключевые слова: тканевая инженерия, кожный дефект, нарушение кровообращения, регенерация, дермальный эквивалент, ксенофибробласты.

Yu.G. Baranovskiy, Ye.Yu. Shapovalova, F.N. Ilchenko, N.P. Barsukov, A.G. Baranovskiy
Institute Georgievsky S.I. Medical Academy Vernadsky V.I. Crimean Federal University

EFFECT OF DERMAL EQUIVALENT WITH XENOGENIC FIBROBLASTS ON REGENERATIVE HISTOGENESIS OF SKIN DEFECT UNDER NORMAL VASCULARIZATION AND UNDER CONDITIONS OF VENOUS CIRCULATION INSUFFICIENCY (DAY 23 OF REGENERATION)

The ability of skin defects to recover is limited by the size of the defect diameter, depends on the age and the usefulness of the blood supply in the area of the defect [11]. The study was performed on 14 white adult mice of the C57 / B1 line, aged up to 4 to 10 months, which were kept in the vivarium of the Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy". Animals were divided into control and experimental groups of 7 animals each. In all groups, the skin was excised in the same way in the form of a circle with a

diameter of 12 mm, a silicone ring with an outer diameter of 12 mm was fixed to the edges of the wound with cutaneous-fascial interrupted sutures using atraumatic suture material «Polypropylene» 5-0 [2]. In both groups, ischemic wound was performed, and in the experimental group, a dermal equivalent with xenofibroblasts was transplanted into the wound. On the 23rd day of regenerative histogenesis after transplantation of the dermal equivalent with xenogenic fibroblasts, the thickness of the epithelial cover of biopsy samples was statistically significantly 10.04 ± 0.01 % higher than in the group without treatment. At the same time, the epidermis of biopsy specimens from the experimental group looks more differentiated with a large number of rows of cells in the prickly, granular, and stratum corneum. The area occupied by ordered collagen fibers was statistically significantly more by 17.65 ± 0.02 % than in the control. The architectonics of collagen fibers differs in the superficial and deep layers of biopsy specimens. The vascularization of such biopsy specimens is statistically significantly less by 8.76 ± 0.001 % than in the control group biopsy specimens.

Keywords: *tissue engineering, skin defect, circulatory disorders, regeneration, dermal equivalent, xenofibroblasts.*

Введение

Кожа — самый большой и один из самых динамичных органов человеческого тела [6]. Регенерация кожи происходит на протяжении всей жизни, и весь эпидермис обновляется каждые 28 дней [8]. Однако его способность к восстановлению ограничена размерами диаметра дефекта, зависит от возраста и полноценности кровоснабжения в зоне дефекта [11]. Поэтому требуются специальные методы лечения обширных кожных дефектов, в том числе и при нарушении венозного кровообращения [7,8]. Тканевая инженерия позволила разработать многообещающие стратегии регенерации кожи и уже предложила каркасы для дермальных эквивалентов для клинического использования [4, 7]. Сочетание каркаса и основных клеток регенеративного каскада — клеток фибробластического дифферона используется для ускорения заживления ран и восстановления нормальных функций кожи с обезболиванием [1, 12]. Несмотря на существующие работы на эту тему [5, 10], перестройки компонентов тканей ишемизированной раны в разные сроки заживления после трансплантации дермального эквивалента с ксенофибробластами остаются малоизученными.

Цель исследования

Изучить морфологическое строение, волокнистый компонент межклеточного вещества и ангиогенез в биоптатах на 23-и сутки заживления ишемизированного кожного дефекта у мышей без лечения и после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами.

Материал и методы

Исследование выполнено на 14-ти белых половозрелых мышах линии С57/В1 в возрасте до 4-х до 8-ми месяцев, которые содержались в виварии института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы по 7 особей в каждой. Эксперименты проводили со следованием всем принципам гуманности, содержащихся в ди-

рективе Европейского сообщества (86/609/ЕС), и в соответствии с «Правилами выполнения работ с привлечением экспериментальных животных».

Во всех группах операцию по моделированию кожной раны в лопаточной области производили после внутрибрюшинного введения 2,5 % раствора авертина в количестве 0,3–0,4 мл. Кожу однотипно иссекали в виде круга диаметром 12 мм, к краям раны кожно-фасциальными узловыми швами фиксировали силиконовое кольцо с наружным диаметром 12 мм атравматичным шовным материалом «Полипропилен» 5-0 для исключения возможности эпителизации раны и закрытия её мобильной кожей области спины [2]. В экспериментальной группе ишемизацию раны проводили путём наложения кисетного шва нитью «Полипропилен» 5-0 на расстоянии 1,0 см латеральнее наружного диаметра раны, что нарушает циркуляцию крови в системе около лопаточных артерий мышцы. Артериальный анастомоз вокруг лопаток образован ветвью подмышечной артерии *a. circularis scapula* и ветвью поперечной артерии шеи *a. ramus descendense*, отходящей от подключичного *truncus thiriocervicales*.

Из иссечённой кожи мышцей выделяли фибробласты в условиях стерильного бокса с ламинарным потоком воздуха. Кусочки кожи после ферментативного удаления эпидермиса помещали в среду DMEM F12 (Lonza) и измельчали сосудистыми ножницами до размера 1–2 мм. Затем к кусочкам ткани добавляли равные объёмы растворов коллагеназы I типа (200 ЕД/мл, Sigma) и диспазы (30 ЕД/мл, Gibco). Полученную смесь инкубировали в течение 1 ч при 37 °С и постоянном перемешивании. После фильтрации суспензии через фильтр диаметром 0,40 мкм и центрифугирования в течение 7 мин при 1000 об./мин фибробласты ресуспендировали и культивировали в среде DMEM F12 (Lonza) с добавлением 10 % телячьей сыворотки (HyClone) и 50 ЕД/мл пенициллина-стрептомицина (ПанЭко) в чашках Петри в инкубаторе при температуре 37°С и концентрации CO₂ 5 % до достижения 100 % конфлюента. Для пересева клеток использовали 0,25 % трипсин.

В экспериментальных группах в рану трансплантировали дермальный эквивалент с ксенофибробластами, приготовленный на основе коллагена I типа из крысиных хвостов. Стерильный 0,34 М раствор NaOH объединяли с концентрированной (Ч10) питательной средой 199 в соотношении 1:1. Полученную смесь соединяли с охлаждённым раствором коллагена, после чего добавляли суспензию фибробластов в питательной среде DMEM F12, содержащей 10 % эмбриональной сыворотки (HyClone). Полученную смесь инкубировали при 37 °С в инкубаторе до полной полимеризации геля.

На 23-й день после операции у мышцей всех групп интраоперационно иссекали образовавшийся биоптат и фиксировали 10 % забуференным формалином для морфологического исследования. Материал заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Вейгерту–Ван-Гизону для визуализации эластических и коллагеновых волокон. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили с помощью светоптического микроскопа OLIMPUS CX-31 с цифровой камерой OLIMPUS 35050Z. Толщину эпидермиса,

количество микрососудов в срезах, площадь коллагеновых волокон и микрососудов в дерме биоптатов измеряли с помощью программы «ImageJ» при увеличении объектива 40 и окуляра 10 по 50 замеров в каждой группе. Полученные цифровые данные (выраженные в пикселах) были переведены в микрометры при помощи деления количества пикселей на коэффициенты, специально для этого выведенные: объективы $\times 10$ — 6379251, $\times 40$ — 98911797.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excell и Statistica 10.0. Сравнение средней толщины эпидермиса, площади, занимаемой коллагеновыми волокнами и сосудами грануляционной ткани, в биоптатах экспериментальных групп проводили в процентах по отношению к контрольной группе.

Результаты и обсуждение

В группах в ходе заживления ишемизированной раны происходило самопроизвольное отпадение силиконового кольца за счёт постепенной эпителизации раны от краёв к центру и прорезывания удерживающих кольцо швов, что расценивалось как важный признак активности регенеративных процессов.

У мышей контрольной группы отпадение силиконового кольца было зафиксировано в среднем на $12,4 \pm 0,10$ сутки после операции по созданию экспериментальной раны. Под толстыми остатками струпа обнаруживалась полная эпителизация раны.

На 23 сутки биоптаты в контрольной группе покрыты эпидермисом, являющимся многослойным плоским ороговевающим эпителием, свойственным тонкой коже мышей (рис. 1). Толщина эпидермиса равна $63,09 \pm 0,11$ мкм. Эпидермис насчитывает четыре слоя: базальный, шиповатый, зернистый и роговой, но роговой слой еще очень слабо развит. Вростание эпителиальных тяжей в подлежащую грануляционную ткань, что можно было бы расценить как начало закладки дериватов кожи, не просматривается. Граница между эпидермисом и будущей дермой ровная, без сосочков. Базальная мембрана эпидермиса хорошо развита. Дерма рубца состоит из грануляционной ткани на третьей стадии раневого процесса. Грануляционная ткань представлена толстыми пучками коллагеновых волокон без четкой пространственной ориентации между собой. Такая архитектура коллагеновых волокон прослеживается по всей площади срезов биоптатов.

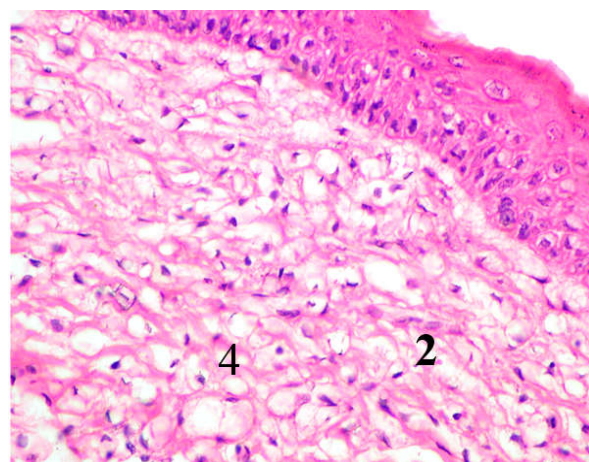


Рис. 1. Контрольная группа. Биоптат на 23 сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$. 1 — эпидермис; 2 — кровеносный сосуд; 3 — фиброзирующаяся грануляционная ткань; 4 — коллагеновые волокна

Площадь коллагеновых волокон составляет $56,07 \pm 0,10$ % от площади дермы. Между волокнами присутствуют клетки грануляционной ткани и кровеносные капилляры. Площадь, занятая сосудами составляет $1,02 \pm 0,01$ % от площади грануляционной ткани биоптатов. Стенка сосудов имеет один слой эндотелиальных клеток на подлежащей базальной мембране.

Каждая ткань или орган имеет определенные геометрические структуры, такие как, например, кость, нерв, печень и почка, которые вместе с другими важными биологическими, химическими и физическими параметрами влияют на функцию ткани или органа. Даже в клеточном масштабе (например, структура внеклеточного матрикса и морфология клеток) структура и морфология значительно влияют на функцию (например, секрецию биомолекул и дифференцировку клеток). В этой связи для регенерации тканей разрабатываются конструкции, имитирующие топографию. Во многих исследованиях эти конструкции усложнялись, чтобы обеспечить функционально эффективные топографические сигналы [3, 9].

Нами получено, что после трансплантации такой объемной конструкции в виде дермального эквивалента с дермальными ксенофибробластами самопроизвольное отпадение силиконового кольца вокруг модельной раны произошло на $10,2 \pm 0,10$ сутки после операции по созданию экспериментальной раны, что на $17,74 \pm 0,01$ % раньше, чем в контроле. На 23-и сутки послеоперационного периода рана полностью эпителизирована и формируется белый рубец негрубой консистенции. Границы рубца размыты в связи с присутствием шерсти по периферии

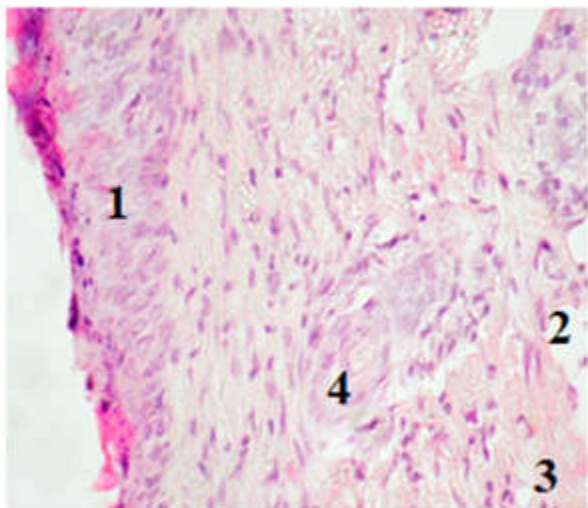


Рис. 2. Экспериментальная группа. Биоптат периферической части кожного дефекта на 23 сутки после трансплантации в ишемизированную рану дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$; 1 — формирующийся эпидермис; 2 — кровеносный капилляр; 3 — коллагеновые волокна; 4 — закладка шерстинки

рубцового образования. На гистологических срезах эпидермис рубца представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием с развитой базальной мембраной, толщина которого на $10,04 \pm 0,01$ % больше по сравнению с описанным в контрольной группе (табл. 1) за счет большего количества рядов эпидермоцитов в шиповатом, зернистом и роговом слоях (рис. 2). Хорошо видны шерстинки во всех отделах биоптатов за исключением центральной зоны. Железы отсутствуют. Основу биоптатов составляет зрелая фиброзированная грануляционная ткань третьей конечной стадии раневого процесса. Ее морфология в глубоких слоях биоптатов мало отличается от плотной волокнистой соединительной ткани сформированных рубцов. Толстые пучки коллагеновых волокон плотно прилегают друг к другу. В поверхностных подэпидермаль-

ных слоях биоптатов архитектура коллагеновых волокон более рыхлая, что напоминает сетчатый слой интактной кожи. Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в биоптатах, в среднем увеличилась на $17,65 \pm 0,02$ % по отношению к таковой в контрольной группе. О более высокой зрелости фиброзирующей грануляционной ткани по сравнению с контрольной группой свидетельствует обеднение биоптатов кровеносными капиллярами. Площадь кровеносных сосудов в биоптатах уменьшилась на $8,76 \pm 0,001$ %.

Таблица 1

Толщина эпидермиса, площадь сосудов и коллагеновых волокон в биоптатах ишемизированной раны кожи без лечения и после трансплантации дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами на 23-и сутки регенеративного гистогенеза

Сутки после операции		Толщина эпидермиса, мкм	Площадь сосудов в дерме, %	Площадь коллагеновых волокон в дерме, %
Без лечения	23	$63,09 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,01$	$56,07 \pm 0,10$
После трансплантации дермального эквивалента с ксенофибробластами	23	$70,13 \pm 0,12^*$	$0,84 \pm 0,001^*$	$61,45 \pm 0,12^*$

* Статистически значимые отличия от показателя в контрольной группе $P = 0,05$.

Заключение

Эпителизация модельной раны и отпадение силиконового кольца на фоне трансплантации тканеинженерной конструкции — дермального эквивалента с ксенофибробластами происходит на $17,74 \pm 0,01$ % раньше, чем без лечения. На 23-и сутки регенеративного гистогенеза биоптаты заживающей ишемизированной модельной раны кожи эпидермис биоптатов обеих групп имеет все слои многослойного плоского ороговевающего эпителия, характерного для тонкой кожи. После трансплантации тканеинженерной конструкции толщина эпителиального покрова биоптатов статистически достоверно на $10,04 \pm 0,01$ % толще, чем в группе без лечения. При этом эпидермис биоптатов экспериментальной группы выглядит более дифференцированным с большим количеством рядов клеток в шиповатом, зернистом и роговом слоях, а также образует дериваты кожи — шерстинки в периферических отделах биоптатов. Раневой процесс в грануляционной ткани биоптатов экспериментальной группы находится на зрелой стадии фиброзирования, когда площадь, занимаемая упорядоченно расположенными коллагеновыми волокнами статистически значимо на $17,65 \pm 0,02$ % больше, чем в контроле. Архитектура коллагеновых волокон различается в поверхностных и глубоких слоях биоптатов. Васкуляризация таких биоптатов статистически достоверно на $8,76 \pm 0,001$ % меньше, чем в биоптатах контрольной группы.

Работа поддержана проектом «Сеть академической мобильности «РНИЭМ» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» и выполнена с использованием инфраструктуры НУЗ НКЦ ОАО «РЖД» (г. Москва) и ФГБУН «Институт цитологии РАН» (г. Санкт-Петербург).

Литература/References

1. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза / Д. Ю. Андреев, Н. В. Абрамова, М. И. Блинова, Г. П. Пинаев. — Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2013. — № 1. — С. 104–107.
2. Барановский, Ю. Г. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели / Ю. Г. Барановский, Ф. Н. Ильченко, Е. Ю. Шаповалова. — Текст : непосредственный // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. — 2016. — № 2. — С. 258–260.
3. Винник, Ю. С. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении длительно не заживающих ран / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, А. И. Дробушевская. — Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2011. — № 2. — С. 392–397.
4. Мелешина, А. В. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор) / А. В. Мелешина, А. С. Быстрова, О. С. Роговая. — Текст : непосредственный // Современные технологии в медицине. — 2017. — № 1. — С. 198–218.
5. Морфологическая характеристика заживления ишемизированной экспериментальной раны на 12 сутки после применения ауто- и гетерофибробластов и дермального эквивалента / Е. Ю. Шаповалова, Т. А. Бойко, Ю. Г. Барановский [и др.]. — Текст : непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. — 2017. — № 8-3 (62). — С. 51–55.
6. Importance of Mimicking Dermal-Epidermal Junction for Skin Tissue Engineering: A Review / M. Aleemardani, M. Z. Trikiж, N. H. Green, F. Claeysens. — Text : visual // Bioengineering. — 2021. — № 11. — P. 148.
7. Tissue Engineered Skin Substitutes / P. Goodarzi, M. Nematizadeh, P. Farazandeh, M. Payab [et al.]. — Text : visual // Adv Exp Med Biol. — 2018. — № 1107. — P. 143-188.
8. Montagna, W. The Structure and Function of Skin. — 2012. — ISBN 0323138691.
9. Skin tissue engineering—In vivo and in vitro applications / F. Groeber, M. Holeiter, M. Hampel [et al.]. — Text : visual // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2011. — № 63. — P. 352–366.
10. Shevchenko, R. V. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction / R. V. Shevchenko, S. L. James, S. E. James. — Text : visual // J. R. Soc. Interface. — 2010. — № 7. — P. 229–258.
11. Takeo, M. Wound healing and skin regeneration / M. Takeo, W. Lee, M. Ito. — Text : visual // Cold Spring Harb. Perspect. Med. — 2015. — № 5. — P. a023267.
12. Advances in skin regeneration using tissue engineering / K. Vig, A. Chaudhari, S. Tripathi [et al.]. — Text : visual // Int. J. Mol. Sci. — 2017. — № 18. — P. 789.

Барановский Юрий Геннадиевич (контактное лицо) — доцент кафедры хирургии №2, к.мед.н., доцент, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7, тел. +7(978)719-66-05, e-mail baranovskiy_yura@mail.ru

**А.А.Бейсембаев, А.Н.Саалиева, Е.А.Трунова, В.Х.Габитов, С.К. Сулайманкулова ¹,
А.В.Габайдулин, Г.М.Муракзамова**

*ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента РФ
Б. Н. Ельцина,*

*¹Лаборатория нанотехнологий НИИ химии и фитотехнологий НАН КР,
г. Бишкек, Кыргызстан.*

СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НАНОЗОЛОТА НА ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ЛИМФОТРОПНОМ И ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

Нанотехнологии произвели революцию в медицинской практике и оказывают значительное влияние на здоровье человека. В эксперименте и клинике изучена возможность лечебно-профилактического действия нанозолота при лимфотропном и внутривенном введении. После лимфотропного введения препаратов нанозолота, изменения количественных соотношений клеточных компонентов лимфоузлов указывают определенную и отчетливую тенденцию к развитию процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, а в/в введение нанозолота приводит к снижению и стабилизации эозинофилов и лимфоцитов крови.

Ключевые слова: *наноструктуры золота, лимфотропное введение, внутривенное введение, лимфоциты, клеточные популяции, лимфатический узел.*

**A.A.Beisembayev, A.N. Saaliev, E.A.Trunova, V.H.Gabitov, S.K. Sulaimankulova ¹,
A.V.Gabaidulin, G.M.Muragzamova**

*Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery of the Kyrgyz-Russian
Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin,*

*¹Laboratory of Nanotechnology of the Institute of Chemistry and Phytotechnology of the
National Academy of Sciences of the Kyrgyzstan
Bishkek, Kyrgyzstan*

STIMULATING EFFECT OF NANOGOLD ON LYMPHOID CELLS BY LYMPHOTROPIC AND INTRAVENOUS INJECTION

Nanotechnology has revolutionized medical practice and has a significant impact on human health. The possibility of the therapeutic and prophylactic effect of nanogold with lymphotropic and intravenous injection was investigated in the experiment and clinic. After lymphotropic implementation of nanogold preparations, changes in the quantitative ratios of cellular components of lymph nodes indicate a definite and distinct tendency to develop processes of proliferation and differentiation of lymphocytes, and intravenous introduction of nanogold leads to a decrease and stabilization of eosinophils and blood lymphocytes.

Key words: *gold nanostructures, lymphotropic injection, intravenous injection, lymphocytes, cell populations, lymph node.*

Введение

Внедрение нанотехнологий в медицинскую практику требует пристального внимания к взаимодействию между технологией и здоровьем человека. Нанотехнологии произвели революцию в медицине, но и оказывают значительное влияние на здоровье человека. Оценка рисков, управление рисками и информирование о рисках нанопрепаратов являются одними из наиболее сложных вопросов для экспериментальных и клинических исследований [1]. К настоящему моменту ус-

тановлено, что биологические и токсические действия наноматериалов из ЗНЧ зависят от нескольких показателей, критическим из которых является размер и форма частиц, поверхностная функционализация, доза и способы введения и т.д. Соответственно, наблюдается большой разброс данных и выводов по уровням и кинетике биораспределения и по оценкам токсичности [2]. Поэтому имеется настоятельная необходимость в продолжении исследований, связанных с оценками размерных эффектов наночастиц в биораспределении по органам и их воздействии на организм человека и животных, в частности на иммунную систему.

Нанотехнология принесет фундаментальный прорыв в медицине [1, 2]. В экспериментах на мышах ученые случайно обнаружили, что наночастицы железа, которые были созданы в качестве лекарства от анемии, заставляют макрофагов атаковать раковые клетки [3].

Благодаря нанотехнологиям ведется разработка новых лекарств, биологических и медицинских устройств, расширяется список существующих терапевтических средств. В недалеком будущем нанотехнологиям будет отводиться решающая роль, т.к. существующие методы лечения не всегда действенны: хирургия слишком груба, а лекарства зачастую слишком примитивны, не избирательны и малоэффективны. В настоящее время по всему миру ученые активно разрабатывают новые и эффективные подходы к прицельной доставке лекарств, чтобы улучшить результаты лечения и снизить побочные эффекты [3, 4].

Уникальность физико-химических, биологических и биохимических свойств наночастиц золота не могла не заинтересовать исследователей. В последние 15–20 лет, благодаря появлению новых данных об уникальных оптических и физико-химических свойствах золотых наночастиц, началось их активное применение в различных диагностических и терапевтических целях, как в экспериментальной биологии и медицине, так и на практике. Наночастицы золота стали широко применяться в иммунологии, в терапии бактериальных инфекций, раковых клеток и опухолей, лечение различных воспалений, направленную доставку лекарств, пептидов, ДНК, антигенов и др [1, 5]. Разными авторами отмечена пролиферативная активность, дифференцировка и созревание клеточных элементов лимфатических узлов [5, 6].

В Национальной академии наук Кыргызской Республики синтезированы сферические наночастицы золота с использованием энергии импульсной плазмы [7]. По данным электронной микроскопии, рентгенофазового анализа, наночастицы золота имеют размерность 3–5 нм, в силу чего также развитую удельную поверхность, которая при растворении наночастиц позволяет получить энергонасыщенный и активный нанораствор. Высокая активность нанораствора была подтверждена экспериментально [7].

Цель работы

Оценить возможность иммуностимулирующего эффекта при лимфотропном и внутривенном введении применения наноструктур золота.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с правилами лабораторной практики в Кыргызстане, на проведение экспериментальных и клинических исследований получено заключение Комитета по биоэтике при НЦРВХ № 3 от 29 августа 2019 г.

Лимфотропное введение раствора наночастиц золота проводилось интактным животным однократно в паховую область в количестве 0,5 мл в концентрации по золоту $2,5 \times 10^{-4} \%$ ($n=15$). Исследовались структурно-клеточные изменения регионарных лимфатических узлов белых беспородных крыс.

Внутривенное введение 250 мл физраствора содержащего золотые наночастицы в концентрации по золоту $2,5 \times 10^{-4} \%$ ($n=5$) проводилось в клинике НЦРВХ.

В эксперименте и клинике были использованы ЗНЧ, полученные в лаборатории нанотехнологий НИИ химии и фитотехнологий НАН Кыргызстана путем плазменной возгонки из металла, чистотой 99,9998 % [7].

Результаты и их обсуждение

Динамика изменений клеточных элементов лимфатических узлов, после введения золотых наночастиц (ЗНЧ), характеризовалась выраженной активацией лимфоцитопоэза с первых суток наблюдения и наиболее выраженные изменения отмечались через трое суток (рис. 1).

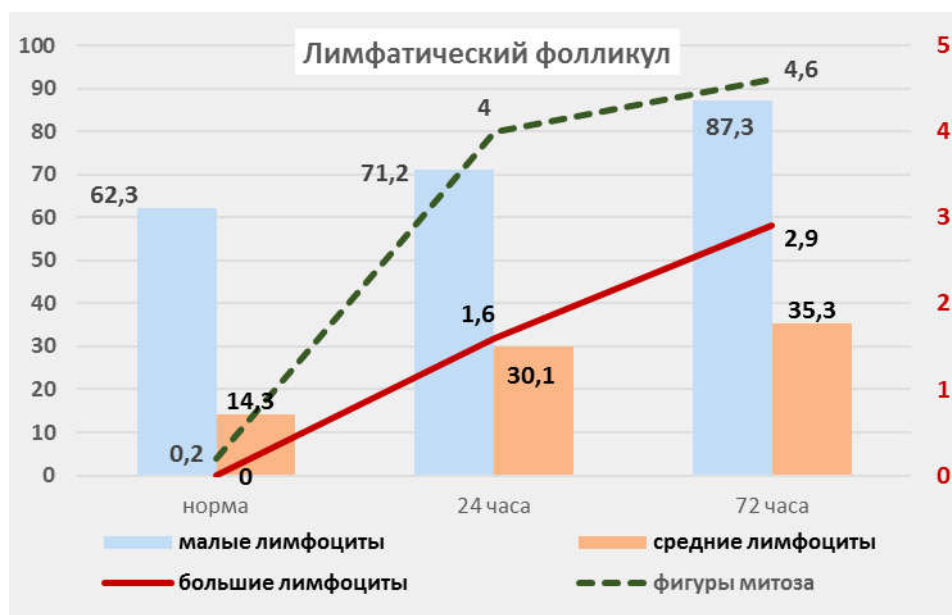


Рис. 1. Лимфатический фолликул. Динамика изменений количества лимфоцитов и фигур митоза после введения ЗНЧ.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что динамические изменения состава клеточных популяций лимфатических узлов экспериментальных животных при лимфотропном введении ЗНЧ проявлялись усилением процессов дифференцировки и созревания. Это выражается в повышении количества иммунобластов и больших лимфоцитов в структурных зонах лимфатических узлов (рис. 2).

Отмечается также значительное увеличение количества клеток плазмоцитарного роста, наиболее заметное в зоне мозговых тяжей (рис. 3).

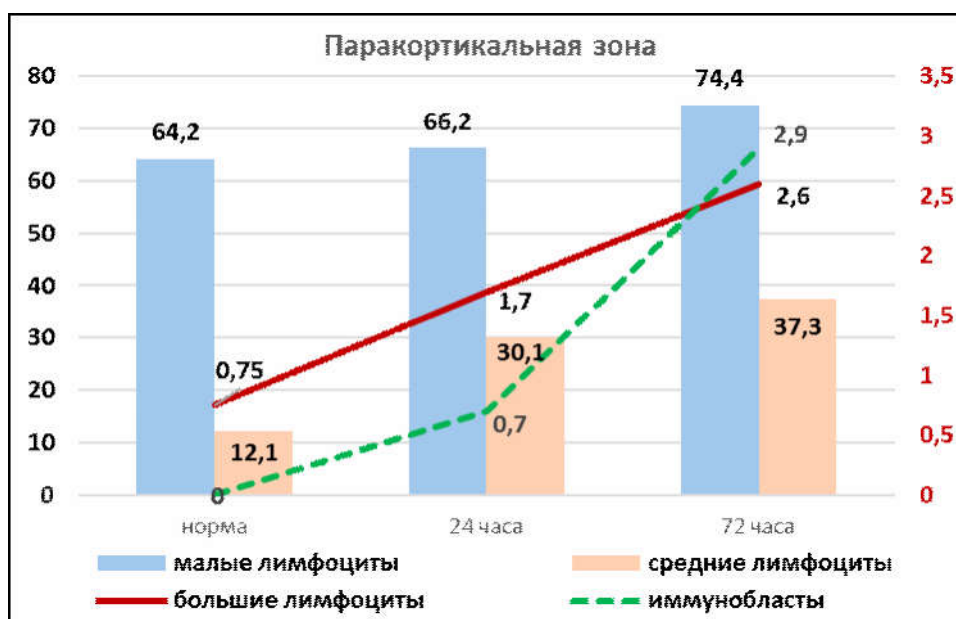


Рис. 2. Паракортикальная зона. Динамика изменений количества клеточных элементов после введения ЗНЧ

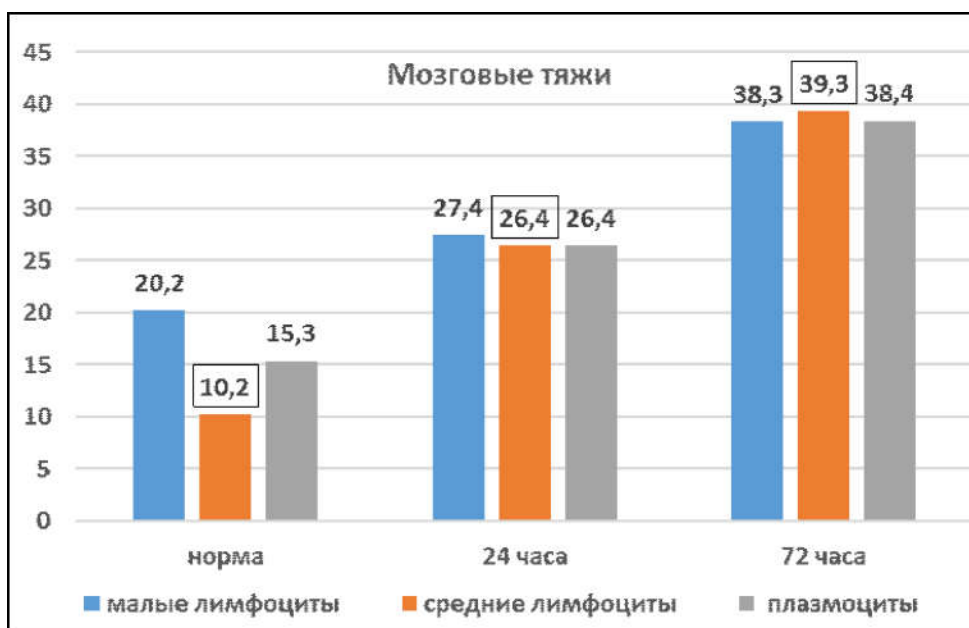


Рис. 3. Мозговые тяжи. Динамика изменений количества клеточных элементов после введения ЗНЧ

Морфологические перестройки в лимфатических узлах свидетельствуют об активации процессов миграции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, что предполагает наличие иммуномодулирующего действия наночастиц золота (ЗНЧ).

Описанная морфологическая картина лимфатических узлов вполне согласуется с данными литературы [8, 9] о цитологических и функциональных перестрой-

ках периферических органов иммуногенеза под влиянием различных воздействий. Изменение количества клеточных элементов (малых, средних, больших лимфоцитов и иммунобластов) в структурных зонах лимфатических узлов служит морфологическим подтверждением активации процессов миграции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

Для применения золотых наночастиц в клинической получено заключение Комитета по биоэтике при НЦРВХ № 3 от 29 августа 2019 г. Способность соединений золота, введенных в организм тормозить развитие патологических иммунных реакций привело нас к мысли о использовании ЗНЧ качестве профилактического средства развития аллергических реакций. На добровольцах разных возрастных групп, с их письменного согласия, были проведены исследования общего анализа крови после внутривенного введения золотых наночастиц. Результаты показали следующее: в 1-й группе (5 пациентов 40–50 лет) — до в/в введения ЗНЧ эозинофилов — 7, через 72 часа — 1; лимфоцитов — 31, после 1; во 2-й группа (5 пациентов 60–70 лет) — до в/в введения ЗНЧ эозинофилов — 1, через 72 часа — 1; лимфоцитов — 17, после 22.

Заключение

Таким образом, внутривенное и лимфотропное введение ЗНЧ оказывает прямой иммуномодулирующий эффект при малых размерах нанозолота и малых дозах препарата. При лимфотропном введении наночастиц золота выявлено его стимулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки лимфатических узлов, повышение неспецифического иммунитета. При внутривенном введении произошла стабилизация эозинофилов и лимфоцитов крови. Малые дозы препарата профилактируют возможное развитие токсического действия металлов. Анализ полученных первичных результатов позволяет нам подтвердить данные литературы, что использование нанотехнологий в медицине это реальность ближайшего будущего.

Литература

1. Мамучиева, М. Б. Современные аспекты использования наноматериалов в бальнеологии и медицине (обзор литературы) / М. Б. Мамучиева, Д. В. Компанцев, Г. В. Саградян. — Текст : непосредственный // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. — 2017. — № 19 (268). — С. 20-28.
2. Михеева, Н. А. Оценка проницаемости биологических тканевых барьеров для золотых наночастиц *in vivo* / Н. А. Михеева, Г. С. Терентюк, В. А. Михеев [и др.]. — Текст : непосредственный // Российский биотерапевтический журнал. — Спецвыпуск. — 2017. — Т. 16. — С. 55.
3. Жук, А. А. Нанотехнологии в современной медицине: применение наноструктурных биопокровов на основе хитозана / А. А. Жук. — Текст : непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2015. — Т. 5, № 5. — С. 661.
4. Возможности лечебно-профилактического действия нанозолота при эндолимфатическом и внутривенном введении / Э. Х. Акрамов, А. А. Бейсембаев, В. Х. Габитов [и др.]. — Текст : непосредственный // Бородинские чтения : материалы III Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию академика РАН Юрия Ивановича Бородина. Новосибирск, 22 марта 2022 года. — Новосибирск : Новосибирский государственный медицинский университет, 2022. — С. 29-34.

5. Модифицированный способ лечения гнойно-некротических флегмон стопы / Э. Х. Акрамов, А. А. Бейсембаев, В. Х. Габитов [и др.]. — DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-80-89. — Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2020. — № 2. — С. 80-89.
6. Amplification of antigen-antibody interactions via back-filling of HRP on the layer-by-layer self-assembling of thionine and gold nanoparticles films on Titania nanoparticles/gold nanoparticles-coated Au electrode / Y. T. Shi, R. Yuan, Y. Q. Chai [et al.]. — DOI 10.1016/j.jelechem.2007.02. — Text : electronic // Journal of Electroanalytical Chemistry. — 2007. — Vol. 604, No 1. — P. 9-16.
7. Патент КР, №1502 Российской Федерации. Способ получения нанрастворов : заявл. 2017/ С. К. Сулайманкулова, А. С. Маметова, Х. И. Гаффарова, И. М. Юлдашев. — 7 с. — Текст : непосредственный
8. Структурная перестройка висцеральных лимфатических узлов при хроническом стрессе у кроликов / П. А. Елясин, Я. М. Песин, А. А. Бейсембаев, М. Я. Великородова. — Текст : непосредственный // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. — 2015. — Т. 15, № 7. — С. 64-66.
9. Кинетика разных типов золотых наночастиц при парентеральном введении и морфологические изменения внутренних органов / Г. С. Терентюк, Б. Н. Хлебцов, Н. А. Цыганова [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфологические ведомости.- 2011. — № 3. — 77-82.

Бейсембаев Анвар Акулкеримович (контактное лицо) — доцент, к.м.н., доцент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии медицинского факультета ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента РФ Б. Н. Ельцина, тел.:+996550507175, e-mail: anvar.kg@gmail.com.

Т.И.Березовская, И.А.Одинцова, С.Э.Русакова

Кафедра гистологии с курсом эмбриологии

ФГБ ВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

ТЕЛОЦИТЫ В РЕГЕНЕРАЦИОННОМ И ЭМБРИОНАЛЬНОМ ГИСТОГЕНЕЗЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В сообщении представлены сведения о локализации и особенностях строения телоцитов, полученные при изучении эмбриональной соединительной ткани и в ходе исследования регенерации скелетной мышцы при помощи гистологических методов исследования.

Ключевые слова: *телоциты, соединительная ткань, эмбриональный гистогенез, регенерация.*

T.I.Berezovskaya, I.A.Odintsova, S.E.Rusakova

S.M. Kirov Military-medical academy, Saint-Petersburg

TELOCYTES IN REGENERATION AND EMBRYONIC HISTOGENESIS OF CONNECTIVE TISSUE

The report presents information about localization and structural features of telocytes, obtained in the study of embryonic connective tissue and in the course of the study of skeletal muscle regeneration using histological research methods.

Key words: *telocytes, connective tissue, embryonic histogenesis, regeneration.*

Введение

Открытый группой ученых, под руководством профессора Л. Попеску новый тип клеток мезенхимного происхождения – телоциты, имеет разное функциональное значение. Телоциты обнаружены в соединительных тканях практически всех систем органов [1–3]. При комплексном использовании методов иммуногистохимии и электронной микроскопии уникальная идентичность телоцитов была четко доказана [4, 5].

Цель исследования

Представить морфологическую характеристику телоцитов в эмбриональном и регенерационном гистогенезе межмышечной соединительной ткани.

Материал и методы

Материал – фрагменты поперечнополосатых мышц гортани 18-суточных крысиных эмбрионов (n=40), а также кусочки икроножной мышцы половозрелых крыс-самцов линии Вистар (n=40), взятые на 10-е сутки после нанесения механической травмы (глубокий поперечный разрез скальпелем). При выполнении исследования руководствовались приказом Министерства здравоохранения СССР №755 от 12.08.1977 г. в редакции 2006 г «О проведении работ с использованием экспериментальных животных». Методы – световая микроскопия (приготовление полутонких срезов, окрашивание толуидиновым синим) и трансмиссионная электронная микроскопия.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования телоциты выявлены в межмышечной соединительной ткани как в эмбриональном гистогенезе (при развитии гортанных мышц), так и в составе мышечно-соединительнотканного регенерата (рис. 1, 2). В обоих случаях телоциты идентифицированы как клетки, имеющие 2–3 длинных ветвящихся отростка, которые на своем протяжении имеют неравномерную толщину — узкие участки чередуются с расширениями. Тело клетки и её ядро имеют овоидную форму. Морфология ядра может быть различной: у одних клеток оно светлое, с двумя-тремя ядрышками, а у других — темное. Показатель ядерно-цитоплазматического соотношения свидетельствует о значительном преобладании размеров ядра над цитоплазмой, расположенной в теле клетки. При электронной микроскопии в цитоплазме выявлены рибосомы и полисомы, небольшое количество митохондрий, короткие каналцы эндоплазматической сети. В отростках содержатся многочисленные микровезикулы. Расположение телоцитов относительно других тканевых структур в изученных мышцах характеризуется большой вариабельностью. Эти клетки выявляются вблизи мелких кровеносных сосудов, нервных элементов, различных клеточных дифферонов соединительной ткани, мышечных трубок и мышечных волокон.

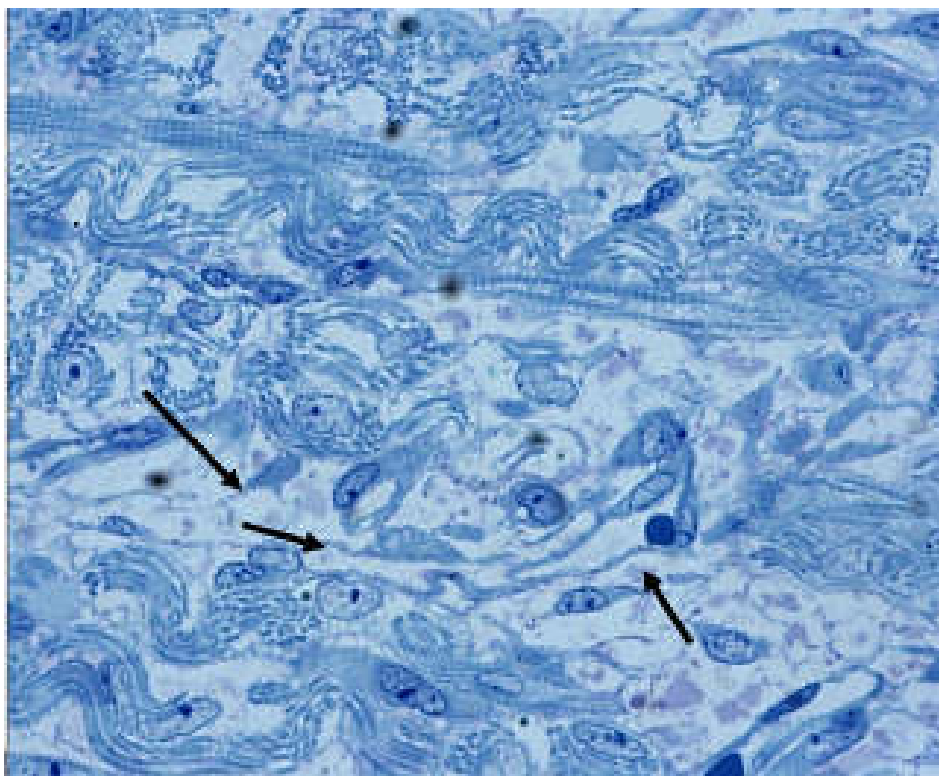


Рис. 1. Телоциты (указаны стрелками) в эмбриогенезе гортанной мышцы. Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим. Ув.630

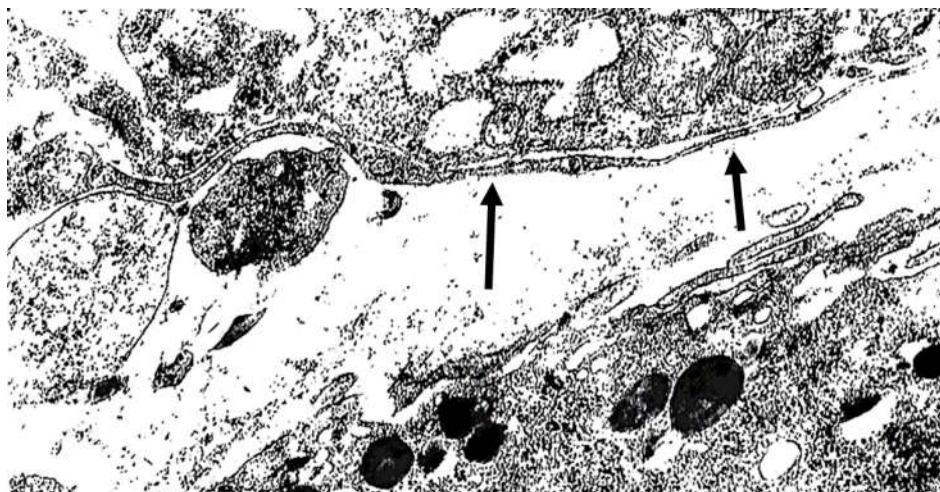


Рис. 2. Отросток телоцита (указан стрелками) в грануляционной ткани. Механическая рана. Ув.8300

Заключение

Анализ литературных данных свидетельствует, что работы по морфофункциональной характеристике телоцитов в эмбриональном гистогенезе практически отсутствуют, а исследования телоцитов в регенерационных процессах — единичны. Учитывая важную роль телоцитов в физиологических и патологических процессах, необходимо их дальнейшее исследование с целью уточнения дифференного состава и участия в регенерационных гистонах на этапах заживления ран [6–8].

Литература

1. Faussone-Pellegrini, M. S. Telocyte's contacts. Semin / M. S. Faussone-Pellegrini, M. Gherghiceanu. — Text : visual // Cell. Dev. Biol. — 2016. — 55 : 3–8.
2. Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium / S. M. Cretoiu, D. Cretoiu, A. Marin [et al.]. — Text : visual // Reproduction. — 2013. — 145 : 357-370.
3. Telocytes in the architecture of uterine fibroids / L. M Popescu, C. G. Manole, M. Gherghiceanu [et al.]. — Text : visual // Folia medica Cracoviensia. — 2019. — 59 (4) : 33-44.
4. Чекмарева, И. А. Телоциты (интерстициальные кахалеподобные клетки) маточных труб при остром и хроническом сальпингите / И. А. Чекмарева, О. В. Паклина, Д. В. Скрипченко. — Текст : непосредственный // Гены и Клетки. — 2021. — Т. 16, № 2. — С. 39-46.
5. Chekmareva, I. A. Telocytes (interstitial Cahal-like cells) of the fallopian tubes in acute and cronic salpingitis / I. A. Chekmareva, O. V. Paklina, D. V. Skripchenko. — Text : visual // Genes and Cells. — 2021. — 16 (2) : 39-46.
5. Telocytes express PDGFR β in the human gastrointestinal tract / M. G. Vannucchi, C. Traini, M. Manetti [et. al.]. — Text : visual // J. Cell Mol. Med. — 2013. — 17 : 1099 — 1108.
6. Cretoiu, S. M. Telocytes and other interstitial cells: from structure to function / S. M. Cretoiu. — Text : visual // International Journal Molecular Science. — 2021. — 22 (5271) : 2-33.
7. Identification of telocytes in skeletal muscle interstitium: implication for muscle regeneration / L. M. Popescu, E. Manole, C. S. Serboiu [et al.]. — Text : visual // J. Cell. Mol. Med. — 2011. — 15 (6) : 1379-92.

8. Одинцова, И. А. Гистогенетический анализ как основа для понимания механизмов реактивности, регенерации и патологии органов и систем / И. А. Одинцова, Р. К. Данилов. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник трудов / ред. И. А. Одинцова, С. В. Костюкевич. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2018. — Выпуск 5 : Гистогенез, реактивность и регенерация тканей . — С. 37-39.
9. Odintsova I.A., Danilov R.K. Histogenetic analysis as a basis for understanding the reactivity, regeneration and pathology of organs and systems. Morphological questions XXI century. Release 5. SPb.: DEAN; 2018. 37-39.

Березовская Татьяна Ионовна (контактное лицо) — преподаватель кафедры гистологии с курсом эмбриологии ВМедА им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.37. Тел. 8-911-293-88-21; e-mail: lapi2@yandex.ru

А.П.Божченко¹, В.И.Ригонен², В.В.Якушев³

¹ Кафедра судебной медицины и медицинского права

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия;

² Кафедра анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, патологической анатомии и судебной медицины

ФГБВОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия;

³ Кафедра судебно-экспертной деятельности

ФГКУОУ ВО «Санкт-Петербургский университет МВД РФ», Санкт-Петербург, Россия

СИММЕТРИЯ И АСИММЕТРИЯ ПАПИЛЛЯРНЫХ УЗОРОВ ПАЛЬЦЕВ РУК У ЛИЦ, ОТБЫВАЮЩИХ НАКАЗАНИЕ ЗА ИЗНАСИЛОВАНИЕ

С целью проверки гипотезы о повышении доли лиц с левосторонней асимметрией среди осужденных за изнасилование исследовали дактилоскопические карты 73 преступников и 1250 законопослушных граждан. Методы: распознавание типов папиллярных узоров пальцев рук, вычисление индекса интенсивности узоров, описательная статистика. Установлено, что суммарная степень сложности папиллярных узоров у лиц, осужденных за изнасилование, меньше, чем у законопослушных граждан. В обеих группах сравнения суммарная степень сложности узоров больше на пальцах правой руки (преобладает правосторонних тип асимметрии). Установленные закономерности не соответствуют ожидаемым для левшей-преступников. Наряду с этим, имеют место локальные особенности асимметрии папиллярных узоров насильников: на больших пальцах практически не наблюдается левосторонняя асимметрия, на средних пальцах более редкой является правосторонняя асимметрия.

Ключевые слова: агрессия, асимметрия, дактилоскопия, дерматоглифика, изнасилование, папиллярный узор, симметрия.

A.P.Bozhchenko¹, V.I.Rigonen², V.V.Yakushev³

¹ Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

² Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

³ Department of Forensic Activities of FGKUOU VO «St. Petersburg University of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation», St. Petersburg, Russia

SYMMETRY AND ASYMMETRY OF PAPILLARY PATTERNS OF FINGERS IN PERSONS SERVING SENTENCE FOR RAPES

In order to test the hypothesis of an increase in the proportion of people with left-sided asymmetry among those convicted of rape, fingerprint cards of 73 criminals and 1250 law-abiding citizens were studied. Methods: recognition of types of papillary patterns of fingers, calculation of pattern intensity index, descriptive statistics. It has been established that the total degree of complexity of papillary patterns in persons convicted of rape is less than in law-abiding citizens. In both groups of comparison, the total degree of complexity of the patterns is greater on the fingers of the right hand (the right-hand type of asymmetry predominates). The established patterns do not

correspond to those expected for left-handed criminals. Along with this, there are local features of the asymmetry of the papillary patterns of rapists: left-sided asymmetry is practically not observed on the thumbs, right-sided asymmetry is more rare on the middle fingers.

Key words: *aggression, asymmetry, fingerprinting, dermatoglyphics, rape, papillary pattern, symmetry.*

Введение

Изучение криминологических свойств личности является важной задачей, которая стоит как перед теми, кто расследует преступления, так и перед экспертами, помогающими следствию в установлении механизма его совершения, психического состояния обвиняемого, его способности к определенным действиям [1, 2]. В научной среде существует устойчивое мнение, что одним из предрасполагающих факторов повышения риска делинквентности являются свойства личности, которые способствуют вытеснению человека из социальной среды: физические дефекты, пограничные психические состояния, трудности в обучении и пр. Одним из важных в этом ряду свойств является леворукость и связанная с ней функциональная асимметрия головного мозга [3-5]. Вероятно, в основе левшества лежит повышенный уровень тестостерона — гормона, ответственного за агрессивность и сексуальную активность [4]. Если такая точка зрения верна, то среди лиц, осужденных за изнасилование, следует ожидать повышение доли леворуких, что можно проверить по дактилоскопическим картам осужденных. Известно, что у праворуких преобладающим является правосторонний тип асимметрии папиллярных узоров, тогда как и леворуких — левосторонний [4, 6, 7].

Цель исследования

По данным дерматоглифики пальцев рук проверить гипотезу о повышении доли лиц с левосторонней асимметрией среди осужденных за изнасилование.

Материал и методы

Материалом исследования служили дактилоскопические карты 73 преступников, осужденных за изнасилование, и 1250 законопослушных граждан. Распознавали базовые типы папиллярных узоров пальцев рук с присвоением каждому условного балла сложности (в зависимости от количества дельт и гребневого счета): дуговые (1 балл), радиальные петлевые — 2 балла, ульнарные петлевые с гребневым счетом до 13 (3 балла), ульнарные петлевые с гребневым счетом от 14 (4 балла), завитковые (5 баллов). Обработку данных осуществляли методами описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в общей выборке пальцев каждой руки (без учета порядкового номера пальца) значения суммарной степени сложности папиллярных узоров колебались от 5 (на всех пяти пальцах дуговые типы узоров) до 25 (на всех пяти пальцах завитковые типы узоров). Среднее арифметическое значение суммарной степени сложности папиллярных узоров в группе преступников составило на правой руке $18,1 \pm 4,0$, на левой $17,7 \pm 3,7$ ($p > 0,05$). В контроле — на правой руке

19,2 ± 3,7, на левой 18,7 ± 3,7 ($p > 0,05$). Обращают на себя внимание в обеих группах меньшие значения суммарной степени сложности типов узоров на пальцах левой руки (в сравнении с правой, статистически значимо только в контрольной выборки — $t=3,5$; $p < 0,01$), а также в целом меньшее значение суммарной степени сложности узоров у преступников (в сравнении с контролем — $t=2,3$; $p < 0,05$).

У преступников частота встречаемости правосторонней асимметрии (то есть состояния, при котором суммарная степень сложности папиллярных узоров на правой руке оказывалась больше, чем на левой) составила 45,2 ± 5,8 %, в контроле — 48,2 ± 1,4 % ($t=-0,5$; $p > 0,05$). Левосторонняя асимметрия несколько чаще наблюдалась в группе преступников, но различие в сравнении с контролем статистически не значимо — частоты встречаемости соответственно 32,9 ± 5,5 % и 27,8 ± 1,3 % ($t=0,9$; $p > 0,05$). Полная симметрия наблюдалась в 21,9 ± 4,8 % и 24,0 ± 1,2 % ($t=-0,4$; $p > 0,05$).

Детальный анализ частных вариантов асимметрии показал, что ее значения варьировали в широких пределах: от -7 до +10. При этом статистически значимые различия оказались в отношении только двух значений: -3 и +3 (оба более характерны для контроля). Для значения -3 (более сложные узоры на пальцах левой руки) частоты встречаемости составили в группе преступников и в контроле соответственно 0,7 ± 1,0 % и 4,7 ± 0,6 % ($t=-3,6$; $p < 0,01$). Для значения +3 (более сложные узоры на пальцах правой руки) частоты встречаемости 2,7 ± 1,9 % и 8,1 ± 0,8 % ($t=-2,6$; $p < 0,05$). Меньшие значения выраженности асимметрии (-2, -1, +1 и +2) несколько чаще встречались в группе преступников, не достигая, однако, статистически значимого уровня межгрупповых различий ($p < 0,32$).

На больших пальцах частота встречаемости правосторонней асимметрии степени сложности папиллярных узоров в группе преступников составила 38,4 ± 5,7 %, в контроле — 30,8 ± 1,3 % ($t=1,3$; $p > 0,05$). Частота левосторонней асимметрии в группе преступников оказалась равной всего лишь 0,7 ± 1,0 %, тогда как в контроле почти в 10 раз больше — 6,6 ± 0,7 % ($t=5,0$; $p < 0,01$). Полная симметрия наблюдалась в 61,6 ± 5,7 % и 62,6 ± 1,4 % ($t=-0,2$; $p > 0,05$). Детальный анализ различных вариантов асимметрии показал, что ее значения варьировали в пределах от -3 до +4. При этом статистически значимые различия оказались в отношении только одного значения: -1 (характерно для контроля). Частоты встречаемости равны в группе преступников и в контроле соответственно 0,7 ± 1,0 % и 5,9 ± 0,7 % ($t=-4,5$; $p < 0,01$). Таким образом, можно заключить, что для лиц из группы насильников не характерна левосторонняя асимметрия по типам узоров больших пальцев, то есть такое сочетание типов узоров на них, при котором узор большого пальца левой руки сложнее, нежели его гомологичный аналог на большом пальце правой руки.

На указательных пальцах частота встречаемости правосторонней асимметрии степени сложности папиллярных узоров в группе преступников составила 23,3 ± 4,9 %, в контроле — 26,5 ± 1,2 % ($t=-0,6$; $p > 0,05$). Частота левосторонней асимметрии — 26,0 ± 5,1 % и 22,9 ± 1,2 % ($t=0,6$; $p > 0,05$). Полная симметрия на-

блюдалась в $50,7 \pm 5,9 \%$ и $50,6 \pm 1,4 \%$ ($t=0,0$; $p > 0,05$). Детальный анализ различных вариантов асимметрии показал, что ее значения варьировали в пределах от -4 до +4 условных баллов, и при этом ни по одному из них не наблюдались статистически значимые различия — область указательных пальцев оказалась диагностически неинформативной.

На средних пальцах частота встречаемости правосторонней асимметрии в группе преступников составила $9,6 \pm 3,4 \%$, в контроле — $16,5 \pm 1,0 \%$ ($t=-2,0$; $p < 0,05$). Частота левосторонней асимметрии — соответственно $27,4 \pm 5,2 \%$ и $21,1 \pm 1,2 \%$ ($t=1,2$; $p > 0,05$). Полная симметрия наблюдалась в $63,0 \pm 5,7 \%$ и $62,4 \pm 1,4 \%$ ($t=0,1$; $p > 0,05$). Анализ частных вариантов асимметрии показал, что ее значения варьировали в пределах от -4 до +4 условных баллов. При этом ни по одному из них не наблюдались статистически значимые различия. Однако усматривалась общая закономерность: для преступников не характерна правосторонняя асимметрия по типам узоров средних пальцев.

На безымянных пальцах частота встречаемости правосторонней асимметрии в группе преступников составила $45,2 \pm 5,8 \%$, в контроле — $38,3 \pm 1,4 \%$ ($t=1,2$; $p > 0,05$). Частота левосторонней асимметрии — соответственно $21,9 \pm 4,8 \%$ и $27,3 \pm 1,3 \%$ ($t=-1,1$; $p > 0,05$). Полная симметрия наблюдалась в $32,9 \pm 5,5 \%$ и $34,4 \pm 1,3 \%$ ($t=-0,3$; $p > 0,05$). Анализ частных вариантов асимметрии показал, что ее значения варьировали в пределах от -4 до +5. Ни по одному из них не наблюдались статистически значимые различия.

На мизинцах частота встречаемости правосторонней асимметрии в группе преступников составила $17,8 \pm 4,5 \%$, в контроле — $18,6 \pm 1,1 \%$ ($t=-0,2$; $p > 0,05$). Частота левосторонней асимметрии оказалась очень близкой — соответственно $15,1 \pm 4,2 \%$ и $13,0 \pm 1,0 \%$ ($t=-0,5$; $p > 0,05$). Полная симметрия наблюдалась в $67,1 \pm 5,5 \%$ и $68,4 \pm 1,3 \%$ ($t=-0,2$; $p > 0,05$). Детальный анализ различных вариантов асимметрии показал, что ее значения варьировали в пределах от -4 до +5, но ни по одному из них не наблюдались статистически значимые различия.

Таким образом, по степени симметрии / асимметрии установлено преобладающее сходство в дерматоглифике насильников и законопослушных граждан (контроль). Установленные различия минимальные и статистически значимы лишь по двум группам гомологичных пальцев — большим и средним. При этом на больших пальцах у насильников практически не наблюдается левосторонняя асимметрия (частота ее всего лишь $0,7 \%$, что практически в 10 раз реже по сравнению с контролем), а на средних пальцах у них более редкой является правосторонняя асимметрия (частота $9,6 \%$, что почти в 2 раза реже, чем в контроле) — левосторонняя асимметрия на средних пальцах у насильников встретилась чаще в сравнении с контролем, но установленное межгрупповое различие статистически не значимо. Разнонаправленная асимметрия ранее отмечалась в работах известного советского антрополога Т.Д. Гладковой [8].

Результаты исследования не согласуются с данными по дерматоглифике леворуких мужчин, у которых преобладает левосторонняя асимметрия по индексу интен-

сивности узоров (суммарной сложности типов узоров) [4]. Из этого можно сделать вывод об отсутствии связи леворукости с предрасположенностью к насильственным действиям сексуального характера, то есть гипотеза о повышении доли лиц с левосторонней асимметрией среди осужденных за изнасилование не подтверждается.

Заключение

Суммарная степень сложности типов папиллярных узоров пальцев рук у лиц, осужденных за изнасилование, меньше, чем у законопослушных граждан. В обеих группах сравнения суммарная степень сложности типов узоров больше на пальцах правой руки, то есть преобладает правосторонних тип асимметрии.

Установленные закономерности не соответствуют ожидаемым для левшей, что не подтверждает гипотезу о повышении среди осужденных за изнасилование доли лиц с левосторонней асимметрией. Вместе с этим имеют место локальные (свойственные конкретной паре гомологичных пальцев) и при этом разнонаправленные особенности асимметрии типов узоров. Наиболее информативны области больших и средних пальцев: на больших пальцах у насильников практически не наблюдается левосторонняя асимметрия, а на средних пальцах у них более редкой является правосторонняя асимметрия.

С целью всесторонней проверки гипотезы о связи леворукости с дерматоглификой и предрасположенностью к делинквентности требуется изучение комплекса дерматоглифических признаков, что может стать содержанием последующих исследований.

Литература

1. Ефремов, И. С. Дерматоглифические особенности кожных узоров лиц, осужденных за изнасилование / И. С. Ефремов, О. М. Зороастров, А. Н. Чистикин. — Текст : непосредственный // Судебно-медицинская экспертиза. — 2014. — № 5. — С. 15-18.
2. Яровенко, В. В. Дактилоскопическое и дерматоглифическое исследование папиллярных узоров серийных убийц / В. В. Яровенко, Н. Н. Китаев, Р. Г. Ардашев. — Улан-Удэ : Издательство Бурятского государственного университета, 2020. — 232 с. — Текст : непосредственный.
3. Божченко, А. П. Оценка риска делинквентности по папиллярным узорам пальцев рук у лиц, проверяемых на причастность к совершению серийных убийств / А. П. Божченко, В. В. Якушев. — Текст : непосредственный // Судебная экспертиза. — 2022. — Т. 69, № 1. — 23-33.
4. Джанибекова, И. В. Связь тестостерона с билатеральной асимметрией у мужчин и женщин : специальность 03.00.14 «Антропология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. бил. наук / Джанибекова Инна Владимировна ; Московский гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. — Москва, 2002. — 21 с. — Место защиты : Московский гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. — Текст : непосредственный.
5. The Human Amygdala and the Induction and Experience of Fear / J. S. Feinstein, R. Adolphs, A. Damasio, D. Tranel. — Text : visual // Current Biology. — 2011. — Vol. 21, No. 1. — P. 34-38.
6. Божченко, А. П. Судебно-медицинская оценка дерматоглифических пальцев рук в идентификации личности : специальность 14.00.24 «Судебная медицина» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Божченко Александр Петрович ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. — Санкт — Петербург : ВМедА,

2009. — 44 с. — Место защиты : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. — Текст : непосредственный.

7. Божченко, А. П. Проблемы и перспективы дактилоскопии и дерматоглифики в криминалистической и судебно-медицинской практике / А. П. Божченко. — Текст : непосредственный // Судебная экспертиза. — 2007. — № 2. — С. 29-36.
8. Гладкова, Т. Д. Кожные узор кисти и стопы обезьян и человека / Т. Д. Гладкова. — Москва : Наука. 1966. — 151 с. — Текст : непосредственный.

Божченко Александр Петрович (контактное лицо) — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры судебной медицины ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 191124, г. Санкт-Петербург, Суворовский пр., д. 63. Телефон: (812) 577-46-67

А.П.Божченко¹, В.И.Ригонен², В.В.Якушев³

¹ Кафедра судебной медицины и медицинского права
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия;

² Кафедра анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии,
патологической анатомии и судебной медицины ФГБВОУ ВО «Петрозаводский
государственный университет», г. Петрозаводск, Россия;

³ Кафедра судебно-экспертной деятельности ФГКУОУ ВО «Санкт-Петербургский
университет МВД РФ», Санкт-Петербург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ФОРМЫ МОЧКИ УХА У ЛИЦ РАЗНЫХ ПРОФЕССИЙ

Цель настоящего исследования — изучить особенности строения мочки уха у людей разных профессий. Материал исследования: фотоснимки 50 человек интеллектуальных профессий и 50 человек творческих профессий (все обследуемые лица европеоидной расы в возрасте от 18 до 70 лет, мужчины). Распознавались 5 форм мочки уха: приращенная косая (А), приращенная под прямым углом (В), висючая (С) и переходные между ними (Аb, Вс). Установлено, что форма мочки уха типа А встречалась чаще у лиц интеллектуальных профессий ($46,0 \pm 7,0 \%$), что значительно чаще в сравнении с частотой встречаемости этой формы у лиц творческой профессии ($8,0 \pm 3,8 \%$). В тоже время мочка типа С, напротив, встречалась чаще у лиц творческой профессии ($50,0 \pm 7,1 \%$), что чаще в сравнении с частотой встречаемости этой формы у лиц интеллектуальных профессий ($10,0 \pm 4,2 \%$). Установленное различие может быть связано с сопряженными этапами эмбриогенеза мочки уха и структур головного мозга, ответственных за обработку информации определенной природы (вербальной, слуховой).

Ключевые слова: головной мозг, маркер, мочка уха, музыкальность, предрасположенность, тип высшей нервной деятельности.

A.P.Bozhchenko¹, V.I. Rigonen², V.V.Yakushev³

¹ Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.
Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

² Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Pathological
Anatomy and Forensic Medicine, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

³ Department of Forensic Activities of FGKUOU VO «St. Petersburg University of the Ministry
of Internal Affairs of the Russian Federation», St. Petersburg, Russia

FEATURES OF THE FORM OF THE EAR LOBE IN PERSONS OF DIFFERENT PROFESSIONS

The purpose of this study is to study the structural features of the earlobe in people of different professions. Research material: photographs of 50 people of intellectual professions and 50 people of creative professions (all examined persons of the Caucasian race aged 18 to 70 years, men). Five forms of the earlobe were recognized: accreted oblique (A), accreted at a right angle (B), hanging (C) and transitional between them (Ab, Bc). It was found that the shape of the earlobe type A was more common in people of intellectual professions ($46.0 \pm 7.0 \%$), which is much more common in comparison with the frequency of occurrence of this form in people of creative professions ($8.0 \pm 3.8 \%$). At the same time, type C lobe, on the contrary, was more common in people with creative professions ($50.0 \pm 7.1 \%$), which is more common in comparison

with the frequency of this form in people with intellectual professions ($10.0 \pm 4.2 \%$). The established difference may be associated with conjugated stages of embryogenesis of the earlobe and brain structures responsible for processing information of a certain nature (verbal, auditory).

Key words: *brain, marker, earlobe, musicality, predisposition, type of higher nervous activity.*

Введение

Ушная раковина является высокоинформативным объектом исследования в ходе производства судебно-медицинской и криминалистической экспертизы [1, 2]. По ушной раковине возможна идентификация личности (так же, как и по отпечаткам пальцев рук), диагностика расовой и половой принадлежности, а также определение биологического возраста [3], ряда врожденных заболеваний и заболеваний с наследственной предрасположенностью [4].

Одним из криминалистически значимых свойств личности является профессия человека. Выбор ряда профессий носит закономерный характер, поскольку предполагает наличие определенных врожденных качеств (танталов). К таким профессиям, в частности, относятся интеллектуальные и творческие профессии.

Цель исследования

Изучить особенности строения мочки уха у людей разных профессий.

Материал и методы

Материал исследования: фотоснимки 50 человек интеллектуальных профессий (инженеры, программисты, математики, физики) и 50 человек творческих профессий (композиторы, скрипачи, пианисты, певцы). Все обследуемые лица европеоидной расы в возрасте от 18 до 70 лет, мужчины. Распознавались 5 форм мочки уха: приращенная косая (А), приращенная под прямым углом (В), висячая (С) и переходные между ними (Ав, Вс). Обработку данных осуществляли методами описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Установлено (здесь для левой ушной раковины), что форма мочки уха типа А (косая) встречалась чаще у лиц интеллектуальных профессий ($46,0 \pm 7,0 \%$), что значительно чаще в сравнении с частотой встречаемости этой же формы у лиц творческих профессий ($8,0 \pm 3,8 \%$). В тоже время мочка типа С (висячая) встречалась чаще у лиц творческих профессий ($50,0 \pm 7,1 \%$), что чаще в сравнении с частотой встречаемости этой формы у лиц интеллектуальных профессий ($10,0 \pm 4,2 \%$). Средняя по форме мочка встречалась со средней частотой — соответственно в $18,0 \pm 5,4 \%$ и $14,0 \pm 4,9 \%$. Различия статистически достоверны на уровне $p < 0,01$ для крайних форм мочки уха — t-критерий Стьюдента равен соответственно 4,7 и -4,9. Для средней по форме мочи различия не достоверны ($t=0,5$).

Для правой ушной раковины косая форма мочки уха также встречалась чаще у лиц интеллектуальных профессий ($42,0 \pm 7,0 \%$), что чаще в сравнении с частотой встречаемости этой формы у лиц творческих профессий ($7,0 \pm 3,4 \%$). Висячая мочка, как и на левой ушной раковине, встречалась чаще у лиц творческих

профессий ($46,0 \pm 7,0 \%$), что чаще в сравнении с частотой встречаемости у лиц интеллектуальных профессий ($8,0 \pm 3,8 \%$). Средняя по форме мочка встречалась со средней частотой — соответственно в $28,0 \pm 6,3 \%$ и $20,0 \pm 5,7 \%$. Различия статистически достоверны на уровне $p < 0,01$ для крайних форм мочки уха — t-критерий Стьюдента равен соответственно 4,6 и -4,7. Для средней по форме мочи различия не достоверны ($t=0,9$).

Если каждой форме мочки уха присвоить условный балл (от 1 до 5), то среднее арифметическое значение формы мочки уха на левой ушной раковине у лиц интеллектуальных профессий равно $2,2 \pm 0,2$, у лиц творческих профессий — $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,01$; $t=-5,8$). На правой ушной раковине такие же значения параметров. Корреляция значений формы мочки уха на левой и правой ушных раковин сильная — 0,92 ($p < 0,01$). Симметрия, как правило (в 70 %), полная, значительно реже (в 30 %) имеет место незначительная (в 1–2 балла) асимметрия.

Коэффициент корреляции формы мочки уха и вида профессии равен 0,52 (средней силы). Степень симметрии или асимметрии с видом профессии каким-либо образом не коррелирует — коэффициент корреляции равен -0,03.

Связь формы мочки уха с видом профессии может объясняться сопряженными этапами эмбриогенеза мочки уха и структур головного мозга, ответственных за обработку информации определенной природы (в частности, вербальной и слуховой) [4, 5].

Заключение

Форма мочки уха и профессия человека (на примере интеллектуальных и творческих профессий) взаимосвязаны между собой. Коэффициент корреляции средней силы. Для лиц интеллектуальных профессий характерна косая ямочка уха. Для лиц творческих профессий — висячая.

Установленные закономерности отражают сложные взаимодействия, происходящие между различными структурами организма, сопряженно по времени формирующимися в период эмбриогенеза.

Литература

1. Новоселов, В. П. О судебно-медицинской идентификации личности по ушной раковине / В. П. Новоселов, А. В. Кузин. — Текст : непосредственный // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики : материалы VI Всероссийского съезда судебных медиков (посвящается 30-летию Всероссийского общества судебных медиков). Тюмень, 07-09 сентября 2005 г. — Москва : Академия, 2005. — С. 234.
2. Малахов, Д. В. Комплексное исследование анатомо-морфологических особенностей строения ушной раковины и зубных рядов для идентификации личности : специальность 14.00.24 «Судебная медицина», 14.00.21 «Стоматология» : автореф. дис. на соиск.уч. степ. канд. мед. наук / Малахов Даниил Валерьевич ; ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. — Москва, 2007. — 25 с. — Место защиты : ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. — Текст : непосредственный.
3. Божченко, А. П. Возрастная изменчивость ушной раковины / А. П. Божченко, Я. А. Мартынов. — Текст : непосредственный // Современные проблемы морфологии

- : материалы научной конференции, посвященной памяти академика РАН, профессора Льва Львовича Колесникова. Москва, 10 декабря 2020 г. / ред. В. В. Банин [и др.]. — Воронеж : Научная книга, 2020. — С. 23-26.
4. Божченко, А. П. Формы мочки уха как маркер предрасположенности к болезни Альцгеймера / А. П. Божченко, В. И. Ригонен. — Текст : непосредственный // Современные проблемы морфологии : материалы научной конференции, посвященной памяти академика РАН, профессора Льва Львовича Колесникова. Москва, 10 декабря 2020 г. / ред. В. В. Банин [и др.]. — Воронеж : Научная книга, 2020. — С. 27-30.
 5. Jura, Cz. Podstawy embriologii zwierzN^ot / Cz. Jura, H. Krzanowska, K. Rzehak // Wyd. I. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN. — 1983. — 395 p.

Божченко Александр Петрович (контактное лицо) — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры судебной медицины ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 191124, г. Санкт-Петербург, Суворовский пр., д. 63. Телефон: (812) 577-46-67

Е. С.Брыксина

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»,
Медицинский институт

ХАРАКТЕРИСТИКИ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ ТГУ ИМЕНИ Г.Р.ДЕРЖАВИНА

Статья посвящена изучению социально-гигиенических характеристик иностранных студентов.

Ключевые слова: социально-гигиенические характеристики, студенты, адаптация, здоровье, статистический анализ, самооценка здоровья, физиологическая адаптация, социальная адаптация.

E. S.Bryxina

«Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Medical Institute

THE SOCIAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS AND HEALTH STATUS ABOUT THE AFFECTING QUALITIES OF THE FOREIGN STUDENTS' LIFE TSU NAMED AFTER G.R.DERZHAVIN

The article is devoted to study the social and hygienic characteristics of foreign students.

Key words: the social and hygienic characteristics, students, adaptation, health, statistical analysis, self-reported health, physical adaptation, social adaptation.

Введение

Объективным показателем физического и функционального состояния студентов является уровень здоровья. Интенсивность учебного процесса в условиях вуза, информационные перегрузки, гипокинезия, обусловленная преимущественно интеллектуальным характером труда учащихся, не рациональный режим труда, отдыха, питания неизбежно приводит к снижению физических и функциональных возможностей организма. Условия жизнедеятельности студентов, включая характер и условия их труда, являются факторами риска возникновения заболеваний. Однако длительное воздействие неблагоприятных факторов (в данном случае факторов, обусловленных образом жизни студентов) становится причиной истощения адаптационных резервов организма, что приводит к росту уровня заболеваемости в студенческой среде.

Цель работы

На основе изучения социально-гигиенических характеристик качества жизни иностранных студентов Медицинского института сформулировать комплекс рекомендаций по созданию и оптимизации мероприятий по адаптации иностранных студентов к получению высшего образования на территории РФ.

Задачи: 1. Изучить особенности образа жизни студенческой молодежи. 2. Провести анализ социальных и гигиенических условий жизни студентов. 3. Выявить степень удовлетворенности составляющими качества жизни.

Объекты исследования. Статья составлена на основании анкетирования иностранных учащихся 1 и 2 курса Медицинского института Тамбовского Государ-

ственного Университета им. Г.Р. Державина. Количество студентов, задействованных в исследовании — 151 человек.

Материал и методы

1. Опрос в виде анкетирования. 2. Статистический анализ.

Результаты и обсуждение

Число иностранных студентов, приезжающих в РФ для получения образования непрерывно растет. По данным Министерства науки и высшего образования, их количество увеличилось с 309 тыс. в 2018–2019 учебном году до 315 тыс. в 2019/2020 учебном году. Согласно Федеральному проекту «Экспорт образования» правительство нашей страны потратит 107,5 млрд рублей на привлечение учащихся из зарубежных стран, что должно удвоить их объем. Как отмечает пресс-служба Федерального проекта «5-100», больше всего иностранцев привлекает специальность «клиническая медицина», составляя 20 % спроса на российские образовательные услуги. Следовательно, модернизация мероприятий, направленных на улучшение и облегчение процесса адаптации международных учащихся становится актуальной, особенно в последнее время.

Опираясь на результаты проведенного исследования, с целью получения максимального эффекта, рекомендации по улучшению процесса адаптации составлялись на основе характеристик, между которыми была зарегистрирована связь как на 1, так и на 2 курсе.

Большинство иностранных граждан, приезжая впервые в РФ не владеют русским языком. В некоторых вузах организуются подготовительные отделения, где особый акцент делается на его изучение, при этом адаптация проходит в более щадящих условиях, так как интенсивная учебная нагрузка отсутствует. Однако в этом случае существенно увеличивается длительность, а значит, и итоговая стоимость образовательного процесса. В других, образование осуществляется на иностранных языках, в этом случае не требуется высокая степень владения русским языком, тем не менее, он остается необходим для повседневной жизни и понимания культуры общения и поведения в новых условиях. Таким образом, существует необходимость создания специальных предварительных курсов для освоения русского языка, возможно в формате дистанционного образования, что позволит сократить перед началом основного обучения часть и без того интенсивной нагрузки. Получение заранее даже минимального уровня владения языком позволит учащемуся сконцентрироваться на основных предметах. Это, возможно, снизит количество студентов, испытывающих усталость и головные боли после занятий, что в свою очередь благотворно повлияет и на другие характеристики, описанные во 2 и 3 главах.

Получение образования в вузе характеризуется необходимостью усваивать большой объем информации в относительно сжатые сроки, зачастую студенты не могут правильно спланировать свой день, что приводит к постоянному напряжению и трудностям с преодолением стресса. Для обучения организации своего времени необходимо, в рамках мероприятий по адаптации реализовать курс, под названием «Тайм-менеджмент», что позволит развить необходимые навыки в под-

готовке к учебным дисциплинам, нахождению необходимой информации, расстановке приоритетов в распределении дел. В дальнейшем это может повлиять на оценку учебной деятельности студента, которая находится во взаимосвязи с уровнем успеваемости.

Как показало проведенное исследование, самооценка адаптации коррелирует с участием в социальной жизни университета. 5,68 % студентов участвуют в ней постоянно, 43,18 % — иногда, и, больше половины, 51,14 % — никогда. Для повышения заинтересованности учащихся не только в учебной деятельности, но и социальной жизни вуза, что в свою очередь способствует облегчению их приспособления к новым условиям существования, необходимо разработать комплексную, многоаспектную программу адаптации для студентов 1 курса, включающую в себя, в том числе и программы социально-психологического сопровождения.

Исследования по физиологической и социальной адаптации иностранных студентов являются особенно актуальными в современном мире развития технологий, международной коммуникации и глобализации в целом. Данная работа посвящена изучению этой проблемы с помощью анализа взаимосвязей социально-гигиенических характеристик учащихся из африканских стран, большинство из которых прибыло из Марокко, Туниса и Алжира. При проведении исследования был проанализирован теоретический материал, отражающий характеристики студенчества, особенности модификации образа жизни студентов 1 курса, а также мероприятия и программы по облегчению процесса адаптации. Были изучены индивидуальные особенности образа жизни иностранных граждан, обучающихся в Медицинском институте Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина. На основе анализа взаимосвязей медико-социальных характеристик выбранной категории учащихся был разработан комплекс рекомендаций по созданию и оптимизации мероприятий по их адаптации.

Выводы

1. Студенческая молодежь представляет особую социальную группу населения, характеризующуюся определенной численностью, половозрастной структурой, специфическим видом деятельности, интенсивностью общения, а также сплоченностью.
2. Выявлено, что больше половины студентов не имеют проблем со здоровьем, уделяют внимание здоровому образу жизни, так как считают, что здоровье больше всего зависит от этого фактора.
3. В результате исследования было установлено, что большинство студентов удовлетворены санитарно-гигиеническими условиями и комфортностью обучения. Больше 60 % учащихся имеют сильное желание учиться и столько же студентов оценивают свою успеваемость, как хорошую и отличную.

Литература

1. Антонова, В. Б. Психологические особенности адаптации иностранных студентов к условиям жизни и обучения в Москве / В. Б. Антонова. — Текст : непосредственный // Вестник Центра международного образования Московского государственного университета. — 1998. — № 1. — С. 14-19.

2. Витковская, М. И. Адаптация иностранных студентов к условиям жизни и учебы в России (на примере РУДН) / М. И. Витковская, И. В. Троцук. — Текст : непосредственный // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Социология. — 2004. — № 1 (6-7). — С. 267-283.
3. Боронина, Л. Н. Адаптация первокурсников: проблемы и тенденции / Л. Н. Боронина, Ю. Р. Вишневский, Я. В. Дидковская. — Текст : непосредственный // Университетское управление : практика и анализ. — 2021. — № 4. — С. 65-69.
4. Италиазова, А. Проблема адаптации иностранных студентов в российских вузах / А. Италиазова, Н. К. Еремина. — Текст : непосредственный // Межкультурная коммуникация в современном мире : II межвузовская научно-практическая конференция иностранных студентов / под ред. Ю. А. Шурыгиной. — Пенза, 2013. — С. 56-58.
5. Каменева, Г. Н. Социально-психологическая адаптация как условие самореализации личности иностранных и российских студентов / Г. Н. Каменова. — Текст : непосредственный // Личность в межкультурном пространстве : материалы VIII Международной научно-практической конференции. Москва, 14-15 ноября 2013 г. / под ред. А. Г. Коваленко [и др.]. — Москва : Российский университет дружбы народов, 2013. — С. 99—103.

Брыксина Елена Сергеевна (контактное лицо) — старший преподаватель кафедры анатомии и топографической анатомии, ФГОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Медицинский институт. 392000 г. Тамбов, ул. Советская, 93, тел. +74752723434 (доб. 1117), green-ka23@mail.ru

В.В. Вапиров, И.Г. Пашкова, А.М. Вавилов, С.А. Кудряшова, Т.В. Варламова
Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск

ЙОДНЫЙ СТАТУС КАК ОТРАЖЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ МОЛОДЕЖИ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ

Изучены региональные особенности содержания йода в волосах жителей Карелии. Установлено смещение концентрации йода в область нижней границы оптимальных центильных интервалов, а значения 75 центиля в пять раз ниже среднероссийского. Анализ кривой в координатах центиль-концентрация йода позволил рассчитать теоретическое значение максимально допустимой концентрации йода в волосах, соответствующей физиологической норме. Указанные параметры характеризуют региональную особенность элементного статуса по йоду, выявляемую в «метаболически не активных» тканях.

Ключевые слова: йод, элементный статус, региональные нормы.

V.V. Vapirov, I.G. Pashkova, A.M. Vavilov, S.A. Kudryashova, T.V. Varlamova
Petrozavodsk State University, Russia, Petrozavodsk

IODINE STATUS AS A REFLECTION OF THE REGIONAL PECULIARITIES OF NUTRITION OF THE YOUTH OF THE REPUBLIC OF KARELIA

Regional peculiarities of iodine content in the hair of Karelians have been studied. The shift of iodine concentration to the lower boundary of the optimal centile intervals has been established, and the values of 75 centile are five times lower than the national average. Analysis of the curve in the coordinates of the centile-concentration of iodine allowed us to calculate the theoretical value of the maximum permissible concentration of iodine in the hair corresponding to the physiological norm. These parameters characterize the regional feature of the elemental status of iodine, detected in «metabolically inactive» tissues.

Keywords: iodine, elemental status, regional norms.

Введение

Одной из общенациональных проблем современного общества является здоровьесбережение, что определяет приоритет социальной политики, как на уровне государства в целом, так и отдельных его регионов. Проблема здоровьесбережения является производной питания, так как именно в пищевых продуктах содержатся все необходимые макро- и микронутриенты, необходимые для пластического и энергетического обменов и поддержания всех систем организма в условиях физиологической нормы. Предметом отдельного исследования в современной нутрициологии является обеспеченность организма эссенциальными элементами, которые участвуют во многих процессах метаболизма, обеспечивают гомеостаз в отдельных тканях и биологических жидкостях, катализируют реакции, являются составной частью гормонов и т. д. Особую биологическую роль природа отвела 53 элементу Периодической системы Д.И. Менделеева — йоду. Являясь составной частью тиреоидных гормонов, йод принимает участие в регуляции роста и развития организма, в энергетическом, белковом, углеводном и жировом обменах, оказывает влияние на сердечно-сосудистую, мышечную систему, головной мозг и

психику [1]. Понятно, что недостаток этого элемента будет проявляться во множественных характерных симптомах со стороны организма.

Целью исследования

Изучение региональных особенностей содержания йода в волосах жителей Республики Карелия.

Материал и методы

В эксперименте было обследовано 49 человек, проживающих в г. Петрозаводске, в возрасте 19–21 года. Анализ образцов на содержание йода проводили в лаборатории АНО «Центр биотической медицины» г. Москва. После соответствующей пробоподготовки определение элемента проводили методом масс-спектрометрии. Подсчет центилей производился методом линейной интерполяции между ближайшими рангами с коэффициентом интерполяции равным нулю [2].

Результаты и обсуждение

В качестве оптимальных интервалов избраны значения от 25 до 75 центилей, так как значения от 10 до 25 и от 75 до 90 центилей рассматриваются как отклонение соответствующее «предболезни», а от 0 до 10 и от 90 до 100 центиля отражает состояние болезни [3].

Содержание йода в волосах жителей региона, соответствующее 25 центилю совпадает с среднероссийским значением. Что же касается значения 75 центиля, здесь региональное содержание йода в пять раз ниже среднероссийского. Такое смещение концентрации йода в область нижней границы оптимальных центильных интервалов, характеризует региональную особенность элементного статуса по йоду, выявляемую в «метаболически не активных» тканях.

Региональные особенности могут быть выявлены и при анализе зависимости центиль (R) – содержание йода (C).

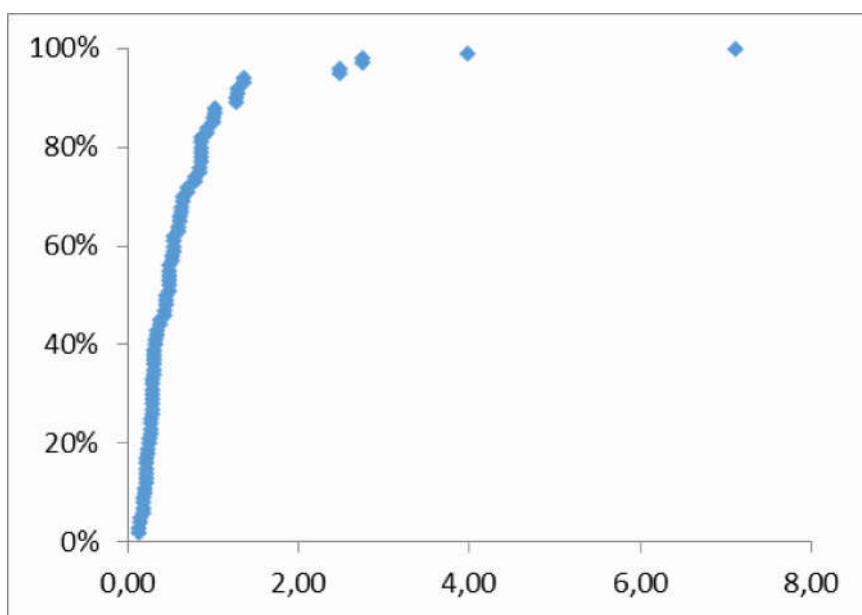


Рис. Зависимость центиль (R) от содержания йода в волосах (C)

Указанная зависимость является нелинейной и описывается кривой с насыщением. При этом кривая начинает проявлять тенденцию к насыщению в районе концентрации йода около 1 мкг/г и далее выходит на плато. Область кривой, не достигающая насыщения охватывает до 90 единиц центильной шкалы. Область за пределами после концентрации йода более 1 мкг/г, наиболее вероятно, следует рассматривать как риск запуска дезадаптационных процессов в организме.

Что касается участка экспериментальной зависимости до предельной концентрации йода, то он может быть описан производными dR/dC или dC/dR .

Указанные производные могут быть интерпретированы как интенсивность накопления йода. При этом кинетическая зависимость на разных участках может изменять порядок.

Заключение

Анализ дифференциальных зависимостей на разных участках экспериментальной кривой до насыщения может стать основой теоретических расчетов для оптимального значения йода в волосах данной популяции, а также для оценки минимальной концентрации этого микроэлемента, ниже которой могут протекать декомпенсаторные процессы в организме.

Литература

1. Вапиров, В. В. Общая и медицинская химия йода : учебное пособие / В. В. Вапиров ; Петрозаводский гос. ун-т. — Петрозаводск : ПетрГУ, 2012. — 64с.
2. Hyndman, Rob J. Sample Quantiles in Statistical Packages / Rob. J. Hyndman, FanYanan. — Text : visual // American Statistical Association. — 1996. — Vol. 50, No. 4 : 361-3653.
3. Региональные особенности элементного гомеостаза как показатель эколого-физиологической адаптации / А. В. Скальный, С. А. Мирошников, С. В. Нотова [и др.]. — Текст : непосредственный // Экологическая человека. — 2014. — №9. — С.14-17.

Вапиров Владимир Васильевич (контактное лицо) — заведующий кафедрой общей химии ПетрГУ, vapirov@petrsu.ru, (814-2)76-39-20

**В. Е.Варенцов¹, Т.А.Румянцева², С.А.Кудряшова³, Т.А. Колупаева³,
М.О. Тимофеева¹, В.Н. Николенко^{1,4}**

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Петрозаводск, Республика Карелия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» кафедра нормальной и топографической анатомии

СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ НЕЙРОПЕПТИДА НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПРОГЕНИТОРОВ В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦАХ КРЫС

Определяли влияние длительной нейростимуляции нейропептидом Семакс на активность экспрессии нестина в обонятельной луковице лабораторных крыс. Курсовое введение нейропептида крысам в раннем возрасте пролонгирует экспрессию нестина в обонятельных луковицах крыс до 21-35 суток. Введение нейропептида в зрелом возрасте не приводит к реэкспрессии маркера.

Ключевые слова: обонятельная луковица, нейрогенез, нестин, онтогенез.

**V. E.Varentsov¹, T. A.Rumyantseva², S.A. Kudryashova³, T.A. Kolupaeva³,
M.O. Timofeeva¹, V.N. Nikolenko^{1,4}**

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian Federation.

³ Petrozavodsk State University, Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Lenin St., 33, 185910, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation.

⁴ Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gori, 1, Moscow, Russian Federation

PROMOTING PROGENITOR PROLIFERATION IN RAT OLFACTORY BULBS VIA NEUROPEPTIDE ADMINISTRATION

Reveal the effect of long-term neurostimulation with the neuropeptide Semax on the nestin intensity expression in the laboratory rats' olfactory bulb. The course administration of the neuropeptide to rats at an early age prolongs the expression of nestin in the rats' olfactory bulbs up to 21-35 days. The administration of the neuropeptide in adulthood does not lead to re-expression of these marker.

Key words: olfactory bulb, neurogenesis, nestin, ontogenesis

Введение

Интенсивность нейрогенеза существенно снижается после рождения организма, а механизмы активации и продления этого процесса в постнатальном перио-

де остаются до сих пор не до конца изученными [1]. Одним из маркёров нейрогенеза является промежуточный филамент IV типа — нестин (Nes) [9]. Прогениторы экспрессируют Nes в начале клеточного цикла, что обуславливает возможность его использовать для выявления нейро-, глиобластов находящихся на пути трансформации [9,2], в том числе получить количественные и временные характеристики слоев обонятельной луковицы (ОЛ) на данном этапе нейрогенеза [1, 10, 7]. Семакс — являясь ноотропным препаратом [3, 11, 15], а также нейропротектором [4, 13, 12], он усиливает экспрессию генов более 20 ростовых и нейротрофических факторов в мозге крыс [8, 6, 5, 13], что свидетельствует о его потенциальном нейрогенном эффекте. Возможно, что нейропептид влияет только на продукцию незрелых клеток в первичных стволовых нишах, что описано для гиппокампа, но не стимулирует выделения регуляторных факторов, обеспечивающих сохранение и дифференцировку мигрирующих клеток [14].

Цель исследования

Оценка эффекта нейропептида на пролиферацию прогениторов в обонятельных луковицах крыс.

Материал и методы

Исследование проведено на 70 крысах самцах линии Wistar разного возраста. Моделирование неиростимуляции осуществляли путем закапывания интраназально в каждую ноздрю 1 % раствор неиропептида Семакс, 1 раз в сутки, 50 мкг/кг массы животного. Эффекты пептида оценивали до 90 суток, препарат вводили длительно тремя курсами: с рождения до 14 суток, с 21 до 35 суток и с 61 до 74 суток. Забор материала осуществляли в промежутки между курсовыми введениями на 14, 21, 35, 60, 74 и 90 суток. В контрольную группу входило 35 ложнолеченных крыс самцов: 14, 21, 35, 74 и 90 суток жизни (n=5). Выбранной областью для исследования являлась правая ОЛ. Фиксация материала проводилась путем перфузии 10 % забуференным формалином транскардиально, с дальнейшим помещением в аналогичный раствор на 24 часа при температуре 4°. На парафиновых парасагитальных серийных срезах (7 мкм) Nes выявляли с помощью моноклональных кроличьих антител (ab105389, UK, 1:100) и вторичных антител, меченных пероксидазой (Goat anti Rabbit IgG ab97051, UK, разведение 1:1000), DAB Substrate Kit (ab64238). Обработку полученных микрофотографии проводили с помощью ImageJ-Fiji (NIH) 1.51h. Для оценки экспрессии проводили пороговую сегментацию изображения, через функции Auto Threshold, Auto Local Threshold с применением алгоритмов «Auto Threshold» и «Auto Local Threshold» и анализом частиц «Analyze Particles». Вариационный анализ проводили через программу Statistica 10, вычисляли $M \pm m$, достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента, уровень значимости различий, $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании в ОЛ на парасагитальных срезах можно выделить шесть цитоархитектонических слоев, расположенных следующим образом: слой обонятельного нерва, гломерулярный слой, наружный плексифор-

мный слой, слой митральных клеток, внутренний плексиформный слой, гранулярный слой, субэпендимальный слой.

Экспрессия Nes определялась, начиная с плодного периода (22 сутки эмбриогенеза) и до 14 суток жизни животного. Nes обнаруживается во всех слоях ОЛ, с максимальной экспрессией в гломерулярном и гранулярном слоях. По морфологии Nes+ клетки мелкие, округлой или полигональной формы, имеющие множество отростков, пронизывающих митральный слой.

У крысят плодного периода эпендимная глия высоко Nes-позитивна. Граница между субэпендимальным и гранулярным слоями не определяется, поэтому количественная оценка производилась сразу в двух зонах. Относительная плотность Nes+ структур в этих слоях составила $0,068 \pm 0,006$.

У одно-трех суточных крысят в субэпендимальном и гранулярном слоях экспрессия Nes снижается в 3,1 раза по сравнению с плодами, составляя $0,022 \pm 0,002$ ($p < 0,05$). На 7 сутки плотность позитивных структур убывает по сравнению с предыдущим (3 суток) возрастом в 3,7 раза, а по сравнению с 1-суточными в 7,5 раз. Максимальная позитивность к Nes наблюдается на 3-5 сутки. На 14 сутки экспрессия Nes в гранулярном слое угасает, Nes экспрессируют одиночные прогениторные клетки с тонкими отростками с низкой активностью ($0,001 \pm 0,0003$).

Наружный плексиформный и митральный слои у плодов обладают также высокой относительной плотностью Nes+ структур, $0,038 \pm 0,005$. Митральные клетки позитивностью к Nes не обладают. Максимальная плотность распределения Nes+ структур обнаруживается в наружном плексиформном и митральном слоях в первые сутки ($0,047 \pm 0,002$). С 3 по 7 сутки относительная плотность снижается в 2,9 раза ($p < 0,05$), и в последующих возрастах позитивность отсутствует.

Гломерулярный слой у плодов не дифференцирован, но в некоторых зонах, чаще с вентральной стороны ОЛ, встречаются гнездообразные скопления Nes+ отростков на месте будущих организованных гломерул.

На первые сутки жизни относительная плотность позитивных структур в гломерулярном слое составляет $0,001 \pm 0,003$, к 3 суткам жизни она увеличивается в 9 раз, составляя $0,009 \pm 0,001$ ($p < 0,05$).

На 7 сутки в гломерулярном слое плотность позитивных структур возрастает до $0,016 \pm 0,005$, превышая показатель трехсуточных в 1,8 раза ($p < 0,05$), а показатель односуточных — в 16 раз. В наружных слоях ОЛ появляются интрагломерулярные Nes+ скопления отростков по типу «клубка».

Во всех остальных слоях ОЛ (слое обонятельного нерва, наружном плексиформном) экспрессии Nes в этом сроке не отмечено.

На 14 сутки в гломерулярном слое выявляются одиночные интрагломерулярные клетки, по 2–5 на гломерулу, с относительной плотностью распределения $0,004 \pm 0,0002$, что в 4 раза ниже, чем у 7 суточных крысят ($p < 0,05$). На 21 сутки в гломерулярном слое отмечаются только единичные позитивные структуры. С 30 суток до 180 суток экспрессия Nes в ОЛ не наблюдается.

Таким образом, экспрессия Nes в ОЛ отмечается в антенатальном и раннем постнатальном периодах до 14 суток. Позитивностью обладают прогениторные клетки, находящиеся на ранних этапах дифференцировки. Изменения распределения позитивных клеток по слоям имеют волнообразный характер, отражая радиальную миграцию прогениторов. В начальные сроки — максимальная плотность Nes отмечается в центре ОЛ, а на 7 сутки — в гломерулярном, с последующим угасанием экспрессии до нуля.

После первого курса введения нейропептида у 14 суточных крысят Nes определяется во всех слоях ОЛ. Относительная плотность Nes+ структур в гранулярном слое ОЛ составляет $0,021 \pm 0,0023$, что достоверно не отличается от показателя начала введения стимулятора (3 сутки) $0,022 \pm 0,0023$ ($p < 0,05$). В митральном и наружном плексиформном слоях на 14 сутки, при нулевой экспрессии в контрольной группе, экспрессия Nes сохраняется на уровне $0,014 \pm 0,0017$, характерном для 7 суточных интактных крысят ($p < 0,05$).

В гломерулярном слое на 14 сутки относительная плотность Nes+ структур превышает контроль в 19 раз $0,078 \pm 0,0034$ ($p < 0,05$). По окончании курса введения (на 21 сутки) экспрессия маркера в гранулярном слое снижается до $0,006 \pm 0,0003$. Митральный слой становится негативным. В гломерулярном слое экспрессия также снижается в 3,25 раза по сравнению с предыдущим сроком, но превышает возрастной контроль в 12 раз.

Последующая стимуляция с 21 по 35 сутки не сохраняет экспрессии маркера. На 35 сутки в гранулярном слое регистрируются единичные позитивные клетки. Остальные слои негативны в этом и во всех последующих сроках наблюдения.

Таким образом, курсовое введение нейропептида пролонгирует экспрессию Nes в обонятельных луковицах крыс до 21–35 суток. Дальнейшее введение нейропептида не приводит к реэкспрессии маркера промежуточных филаментов.

При сравнении плотности нестин-позитивных структур с позиций влияния перехода к внеутробному существованию удается выявить двунаправленный процесс. Во-первых, отмечается падение плотности прогениторов в начальных фазах в зоне активной пролиферации — субэпендимальном слое. Но, во-вторых, увеличение экспрессии нестина уже в первые сутки у крысят в средней зоне ОЛ (митральный, плексиформный слои) отражают стимулирующий эффект рождения на дифференцировку клеток, что подтверждается и появлением нестина в структурах периферической зоны ОЛ — гломерулярном слое, нарастающее до 7 суток.

На основании полученных данных можно утверждать, что введение нейропептида увеличивает уровень и сроки экспрессии маркера, т.е. активирует дифференцировку прогениторов по нейрональному пути. Уровень экспрессии зависит от возраста стимуляции. Наибольшие изменения наблюдаются в субэпендимальном и гранулярном слоях при введении нейропептида крысам первых двух недель жизни.

Заключение

Изолированная оценка процесса ранней дифференцировки прогениторов по плотности нестин — позитивных структур показала, что стимуляция с рождения до 14 суток сохраняет уровень экспрессии нестина, препятствуя его снижению. Низкодифференцированные прогениторы массово устремляются из центральной зоны на периферию, не успевая утратить нестин-позитивность, что регистрируется многократным превышением показателя в гломерулярном слое по сравнению с контролем. При исследовании экспрессии нестина можно утверждать, что стимуляция не только повышает уровень пролиферативной активности, но и ускоряет радиальное продвижение незрелых клеток, поэтому мы и отмечали многократное увеличение относительной плотности по обоим маркерам.

При прекращении введения нейропептида в течение недели экспрессия нестина резко снижается, начиная с центральных зон луковицы, а через три недели уже не регистрируется.

Таким образом, стимуляция препятствует возрастному снижению экспрессии в центральных слоях, где находятся нейропрогениторы ОЛ, но лишь при высоком возрастном уровне экспрессии, который характерен только для подсосного возраста.

Стимуляция в инфантильном и молодом возрастах не влияет на появление незрелых нестин-положительных прогениторов в обонятельных луковицах. Резкспрессия нестина в ОЛ не отмечалась.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в соответствии с требованиями ГОСТ Р от 02.12.2009 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)» с соблюдением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [Directive 2010/63/EU].

Литература / References

1. Варенцов, В. Е. Возрастные особенности экспрессии даблкортина в структурах обонятельных луковиц крысы / В. Е. Варенцов, Т. А. Румянцева. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2017. — Т. 6, № 3. — С. 19-24. [Varentsov, V. E. Vozrastnye osobennosti ehkspressii dablkortina v strukturakh obonyatel'nykh lukovits krysy / V. E. Varentsov, T. A. Rummyantseva. — Текст : непосредственный // Journal of Anatomy and Histopathology. — 2017. — Т. 6, № 3. — С. 19-24. (In Russ.)].
2. Оценка дифференцировки нейронов в эмбриогенезе крысы с использованием иммуноцитохимического выявления даблкортина / Д. Э. Коржевский, Е. С. Петрова, О. В. Кирик, В. А. Отеллин. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2008. — Т. 133, № 4. — С. 7-10. [Assessment of neuron differentiation during embryogenesis in rats using immunocytochemical detection of doublecortin / D. Э. Korzhevskii, E. S. Petrova, O. V. Kirik, V. A. Otellin. — Текст : непосредственный // *Morfologiya — Morphology*. — 2008. — Т. 133, № 4. — С. 7-10. (In Russ.)].
3. Адаптогенная активность семакса и селанга : экспериментальное исследование / А. К. Петровский, А. Ю. Петровская, М. В. Косенко [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинский альманах. — 2017. — № 1 (46). — С. 114-118. [Adaptogenic activity of Semax and Selang: experimental research / A. K. Petrovsky, A.Yu. Petrovskaya,

- М. V. Kosenko [et al.]. — Текст : непосредственный // *Medicinskij al'manah — Medical almanac.* — 2017. — № 1 (46). — С. 114-118. (In Russ.).
4. Стимулирование нейрогенеза в гиппокампе при болезни Альцгеймера / Е. О. Петухова, Я. О. Мухамедшина, О. Ю. Васильева [и др.]. — Текст : непосредственный // *Гены и клетки.* — 2015. — Т. 10, № 4. — С. 54-59. [Stimulation of neurogenesis at hippocampus in alzheimer's disease / E. O. Petukhova, Y. O. Mukhamedshina, O. Y. Vasilieva [et al.]. — Текст : непосредственный // *Geny & kletki — Genes & Cells.* — 2015. — Т. 10, № 4. — С. 54-59. (In Russ.)].
 5. Нейрогенные ниши взрослого мозга млекопитающих / А. В. Ревещин, Н. А. Пустогаров, А. В. Нерадовский, Г. В. Павлова. — Текст : непосредственный // *Цитология.* — 2016. — 58 (6). — С. 478-481. [Neurogenic niche of the adult mammalian brain / A. V. Revishchin, N. A. Pustogarov, A. V. Neradovsky, G. V. Pavlova. — Текст : непосредственный // *Citologiya — Cytology.* — 2016. — Т. 58, № 6. — С. 478-481. (In Russ.)].
 6. Экспрессия гена CPLX2 в условиях ишемии мозга крыс при введении пептидов семакс и PGP с использованием двух экспериментальных моделей. / В. В. Ставчанский, Е. О. Куриченкова, В. Г. Дмитриева [и др.]. — Текст : непосредственный // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* — 2016. — Т. 34, № 4. — С. 137-142. [Cplx2 gene expression following semax or PGP administration under conditions of two experimental models of rat-brain ischemia / V. V. Stavchansky, E. O. Kurichenkova, V. G. Dmitrieva [et al.]. — DOI 10.18821/0208-0613-2016-34-4-137-142. — Текст : непосредственный // *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya — Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* — 2016. — Т. 34, № 4. — С. 137-142. (In Russ.)].
 7. Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis / J. P. Brown, S. Couillard-Després, C. M. Cooper-Kuhn [et al.]. — DOI: 10.1002/cne.10874. — Text : electronic // *The Journal of Comparative Neurology.* — 2004 — 467 (1) : 1–10.
 8. Semax and Pro-Gly-Pro Activate the Transcription of Neurotrophins and Their Receptor Genes after Cerebral Ischemia / V. G. Dmitrieva, O. V. Povarova, V. I. Skvortsova [et al.]. — DOI 10.1007/s10571-009-9432-0. — Text : electronic // *Cell Mol Neurobiol.* — 2010. — (30) : 71–79.
 9. Expression of Nestin by Neural Cells in the Adult Rat and Human Brain / M. L. Hendrickson, A. J. Rao, O. N. A. Demerdash, R. E. Kalil. — doi:10.1371/journal.pone.0018535. — Text : electronic // *PLoS ONE.* — 2011. — 6 (4) : e18535.
 10. McDole, B. Genetic Increases in Olfactory Bulb BDNF Do Not Enhance Survival of Adult-Born Granule Cells / B. McDole, R. Berger, K. Guthrie. — DOI:10.1093/chemse/bjz058. — Text : electronic // *Chem Senses.* — 2020. — 45 (1) : 3-13.
 11. Neonatal injections of pharmacological agents and their remote genotype-dependent effects in mice and rats / I. I. Poletaeva, O. V. Perepelkina, O. S. Boyarshinova [et al.]. — DOI: 10.1134/S1062360412060045. — Text : electronic // *Russian journal of developmental biology.* — 2012. — 43 (6) : 319-331.
 12. Effects of Semax and Its Pro-Gly-Pro Fragment on Calcium Homeostasis of Neurons and Their Survival under Conditions of Glutamate Toxicity / T. P. Storozhevyykh, G. R. Tukhbatova, Ya. E. Senilova [et al.]. — Text : visual // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* — 2007. — 143 (5) : 601-604.
 13. Semax, an ACTH4-10 peptide analog with high affinity for copper(II) ion and protective ability against metal induced cell toxicity / G. Tabbm, A. Magrm, A. Giuffrida [et al.]. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.09.008>. — Text : electronic // *Journal of Inorganic Biochemistry.* — 2015. — (142) : 39-46.

14. Effect of neonatal injections of the neuropeptide semax on cell proliferation in hippocampal dentate area in rats of two genotypes / T. V. Timoshenko, I. I. Poletaeva, G. V. Pavlova, A. V. Revishchin. — DOI: 10.1134/S0012496609010232. — Text : electronic // *Doklady biological sciences*. — 2009. — 424 (1) : 78-80.
15. Tsai, S. J. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4–10), is a potential agent for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder and Rett syndrome / S. J. Tsai. — doi:10.1016/j.mehy.2006.07.017. — Text : electronic // *Medical Hypotheses*. — 2007. — (68) : 1144-1146.

Варенцов Вячеслав Евгеньевич (контактное лицо) —к.м.н., ассистент кафедры анатомии человека, фГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия. тел.: +79201437038; e-mail: varencov.ve@gmail.com

В.А.Васильев, А.Э.Васильева

*Петрозаводский государственный университет, медицинский институт Россия,
Петрозаводск*

3D/4D АНАТОМИЧЕСКАЯ НАВИГАЦИЯ В ВИРТУАЛЬНЫХ СИМУЛЯТОРАХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время симуляторы и тренажеры виртуальной реальности все активнее применяются в медицинском обучении по различным специальностям. Особый интерес они представляют при изучении дисциплин, связанных с обработкой и оценкой диагностических изображений, таких как ультразвуковая диагностика. В настоящее время используются симуляторы, позволяющие использовать уникальные цифровые технологии, такие как 3D/4D анатомического изображения и мультипланарная реконструкция, существенно облегчающие навигацию по диагностическим изображениям. Проанализированы результаты обучения на симуляторе «Vimedix 3.2» ординаторов и врачей по специальности ультразвуковая диагностика. По результатам обучения установлено, что современные технологии тренажера существенно облегчают отработку методики исследования различных органов, особенно в части позиционирования датчика. На первом этапе обучения тренажер может заменить исследование на реальных пациентах с использованием обычных ультразвуковых сканеров.

Ключевые слова: виртуальная реальность, ультразвуковое исследование, симуляторы ультразвуковых исследований.

V.A.Vasilev, A.E.Vasileva

*Petrozavodsk State University, Medical Institute
Petrozavodsk, Russian Federation*

3D/4D ANATOMICAL NAVIGATION IN VIRTUAL ULTRASOUND SIMULATORS

Currently, virtual reality simulators and simulators are increasingly used in medical education in various specialties. They are of particular interest in the study of disciplines related to the processing and evaluation of diagnostic images, such as ultrasound diagnostics. Now we have simulators allowed to use unique digital technologies, such as 3D/4D anatomical imaging and multiplanar reconstruction, which greatly facilitate navigation through diagnostic images. The results of training on the simulator «Vimedix 3.2» for residents and doctors in the specialty of ultrasound diagnostics were analyzed. Based on the results of training, it was found that modern simulator technologies significantly facilitate the development of methods for examining various organs, especially in terms of sensor positioning. At the first stage of training, the simulator can replace the study on real patients using conventional ultrasound scanners.

Введение

Симуляция, или моделирование реальных процессов достаточно давно рассматривается как важная часть обучения и работы специалистов в различных отраслях медицины [2,3], теоретическая разработка их началась еще в прошлом столетии [1]. В настоящее время симуляторы и тренажеры так называемой виртуальной реальности (СВР) все активнее применяются в медицинском обучении по различным специальностям, таких как хирургия, терапия, реаниматология и анестезиология [4, 6]. Роль симуляционных технологий в образовании сложно переоценить они применя-

ются как в процессе практической подготовки, так и аккредитация медицинского персонала. Их значение определяется происходящей цифровой технологической революцией в обучении и предполагает разработку и освоение новых учебных программ, а также модернизацию существующих методик обучения. Существующие симуляторы достаточно многообразны, представлены различными вариантами, отличающимися по конструкции, функциональным возможностям, решаемым учебным задачам, а также стоимости приобретения и эксплуатации [5].

Особый интерес они представляют при изучении дисциплин, связанных с обработкой и оценкой диагностических изображений, таких как ультразвуковая диагностика [1,8]. В этом случае очень удобной представляется наглядная навигация для обучаемого, чтобы он мог ориентироваться в пространственном положении исследуемого объекта и ассоциировать его с определёнными органами в теле виртуального пациента (манекена) с помощью анатомических ориентиров. Как правило, именно этап освоения методики исследования и навигации по изучаемой области представляется наиболее трудным и требует длительного времени для отработки его на реальных пациентах. Это связано в первую очередь с тем, что ультразвуковая диагностика является оператор-зависимым методом исследования, и именно соблюдение методики необходимо для получения адекватных результатов. Оптимальным вариантом навигации для СВР в таких случаях представляется 3D и 4D анатомические изображения, которое выводится на экран симулятора параллельно ультразвуковой информации в 2D-режиме и синхронизировано с ней. Использование 3D анатомических изображений в настоящее время активно внедряется в процесс изучения анатомии в медицинских вузах, в частности, в виде так называемых визуализационных или анатомических столов [7, 8].

Однако в связи непродолжительным временем применения и ограниченным распространением СВР в процессе преподавания в медицинских образовательных учреждениях, в доступной литературе имеются единичные работы, содержащие информацию об опыте и результатах применения таких тренажеров [8, 9]. Практически отсутствуют данные об особенностях применения 3D/4D анатомической навигации в процессе преподавания дисциплин лучевой диагностики, в частности, ультразвуковых исследований.

В настоящее время одним из современных симуляторов ультразвуковых исследований является «Vimedix (Ваймедикс) 3.2», который обеспечивает освоение патологий органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки, в том числе различных заболеваний сердца, с возможностью подключения опции по акушерству и гинекологии. В течение последних трех лет он активно используется в процессе преподавания специальности ультразвуковая диагностика для ординаторов и врачей в медицинском институте Петрозаводского государственного университета.

Цель исследования

Изучить возможности и особенности использования симулятора ультразвуковых исследований с 3D/4D анатомической навигацией на примере виртуального тренажёра «Vimedix 3.2» производства CAE Healthcare.

Материал и методы

Виртуальный тренажер САЕ «Vimedix 3.2» является симулятором ультразвукового исследования с возможностью проведения как 2D, так и 3D/4D сканирования с помощью технологии мультипланарной реконструкции. Вариант навигации по исследуемой области реализован в виде 3D/4D анатомического изображения, выводимого параллельно с окном основного ультразвукового режима исследования и синхронизированного с ним. Он основан на технологии Microsoft HoloLens 2, с помощью которой изучаемые анатомические структуры «оживают», ускоряя процесс обучения и запоминания новой информации. На симуляторе возможно проведение ультразвуковых исследований щитовидной железы, легких, брюшной полости и малого таза. Кроме того, тренажер обеспечивает проведение исследования сердца и магистральных сосудов в М-, В-режимах, а также цветовом и импульсно-волновом доплеровских режимах.

За оцениваемый период обучение на курсе и в ординатуре по ультразвуковой диагностике прошли 21 ординатор и более 45 специалистов, как терапевтического, так и хирургического профиля. С ними проводились занятия на симуляторе «Vimedix 3.2» как с преподавателем дисциплины, так и в самостоятельном варианте. В зависимости от варианта обучения (курс или ординатура) и базового уровня подготовки в области цифровых технологий для полноценного освоения тренажера требовалось от 2 до 4 занятий под руководством наставника.

После окончания обучения оценивались простота и время освоения тренажера, время отработки первичных навыков, возможность использования симулятора в дистанционном обучении. Отдельное внимание обращалось на использование 3D/4D анатомической навигации, при этом оценивались те же критерии. Кроме того, фиксировались возникавшие проблемы и анализировались причины их возникновения. В обучении принимали участие сотрудники и ординаторы кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, а также врачи, обучающиеся на курсах профессиональной переподготовки.

Результаты и обсуждение

Все обучаемые успешно прошли курс обучения на симуляторе ультразвуковых исследований «Vimedix 3.2». Время индивидуального освоения отличалось существенно — от двух занятий по 1,5 академических часа, до 5-6 часов, при этом прослеживалась определенная зависимость от предыдущего опыта работы с цифровыми, и в частности, симуляционными технологиями в медицине. Практически все обучаемые отмечали большой психологический комфорт при работе с тренажером во время освоения первичных навыков методики ультразвукового исследования, по сравнению обучением на реальных пациентах в условиях клиники.

Качество получаемого изображения в В- и М-режимах, в целом характеризовалось как хорошее, в доплеровских режимах — как удовлетворительное по сравнению с реальными ультразвуковыми сканерами. Однако изображение в 3D/4D ультразвуковых режимах (мультипланарная реконструкция) в некоторых ситуациях оценивалась как неудовлетворительное. Критерием являлся комфорт ви-

зрительного восприятия изображений и возможность их соотнесения с реальными анатомическими объектами.

Большинством обучаемых отмечено, что использование двойного экрана с выведением 3D/4D-анатомической картины исследуемой области существенно облегчает навигацию, а также отработку позиционирования датчика при исследовании всех областей, но особенно органов брюшной полости и сердца. В этом случае, по сравнению с отработкой методики на реальных пациентах, практически всеми — и ординаторами, и врачами отдавалось предпочтение тренажеру.

Все обучающиеся на тренажере после занятий с преподавателем оказались готовы к его самостоятельному использованию, что даёт возможность индивидуально регулировать время и интенсивность обучения. Существует возможность продолжения обучения при необходимости в дистанционном формате, без необходимости преподавателя находиться рядом с обучаемыми.

Выявлена такая проблема, как не вполне правильное позиционирование датчика на манекене для получения некоторых стандартных проекций сердца (например, апикальной), что потребовало в последующем коррекции при отработке навыков на пациентах. В этом случае существенно помогала технология мультипланарной реконструкции и анатомическая навигация для определения плоскости сечения органа.

По итогам уже первых занятий с момента приобретения симулятора возникла настоятельная необходимость изменения обучающих программ курса, так как появляется возможность совмещения в одном занятии как теоретической, так и практической части материала.

Выводы

Основными преимуществами тренажера «Vimedix 3.2» являются удобство и малое время его освоения, а также определенный психологический комфорт в процессе обучения.

Уникальные технологии симулятора, включающие 3D/4D анатомическую навигацию и мультипланарную реконструкцию существенно облегчают отработку методики исследования различных органов, особенно в части позиционирования датчика. На первом этапе обучения тренажер может заменить исследование на реальных пациентах с использованием обычных ультразвуковых сканеров, так как обладает возможностями, отсутствующим в диагностических аппаратах.

Выявленные проблемы в плане позиционирования и визуализации не являются критическими, однако требуют обязательной последующей коррекции в процессе обучения на реальных пациентах.

Для рационального использования всех возможностей тренажера требуется разработка новых и коррекция существующих курсов обучения специалистов ультразвуковой диагностики.

Литература

1. *Meller, G.* A typology of simulators for medical education / *G. Meller.* — *Text : visual* // *Journal of Digital Imaging.* — 1997. — Aug. — 10 (3 Suppl 1) : 194-196.
2. *Gaba, D. M.* The future vision of simulation in health care / *D. M. Gaba.* — doi: 10.1136/qshc.2004.009878. — *Text : electronic* // *Quality and Safety in Health Care.* — 2004. — 13 (Suppl 1) : 2-10.
3. *Alinier, G.* A typology of educationally focused medical simulation tools / *G. Alinier.* — doi: 10.1080/01421590701551185. — *Text : electronic* // *Medical Teacher.* — 2007. — Oct. — 29 (8) : 243-50.
4. Горшков, М. Д. Применения виртуальных симуляторов в обучении эндохирургов — обзор российского и мирового опыта / М. Д. Горшков, А. И. Никитенко. — Текст : непосредственный // *Виртуальные технологии в медицине.* — 2009. — № 1 (1). — С. 15-18.
5. Горшков, М. Д. Классификация симуляционного оборудования / М. Д. Горшков, А. В. Федоров. — Текст : непосредственный // *Виртуальные технологии в медицине.* — 2012. — № 2 (8). — С. 23-35.
6. Симуляционное обучение в медицине / под ред. А. А. Свистунова ; сост. М. Д. Горшков. — Москва : Издательство Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. — 287 с. : ил. — ISBN 978-5-4235-0109-9. — Текст : непосредственный.
7. Инновационные тенденции развития системы образования : материалы V Международной научно-практической конференции. Чебоксары, 5 февраля 2016 г. / ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова [и др.]. — Чебоксары : Центр научного сотрудничества Интерактив плюс, 2016. — 304 с. — Текст : непосредственный.
8. Актуальные проблемы медицины : материалы научно-практической конференции. Гродно, 26-27 января 2017 г. / ред. В. А. Снежицкий. — Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2017. — 1073 с. — Текст : непосредственный.
9. Инновации в образовании : материалы XI Международной учебно-методической конференции. Краснодар, 24 марта 2021 г. / ред. Т. В. Гайворовская. — Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2021. — 468 с. — Текст : непосредственный.

Васильев В. А. (контактное лицо) Петрозаводский государственной университет, медицинский институт, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, доцент, адрес: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33, e-mail: valerijvasiljev@list.ru, тел.: +8(412) 71 45 55

З.А.Воронцова, А.С.Алехина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРАХЕИ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ИНКОРПОРИРОВАНИЯ ОБЕДНЕННОГО УРАНА СПУСТЯ ОДИН МЕСЯЦ

Исследования по изучению воздействия радионуклидов на организм остаются актуальными в настоящее время. Их воздействие при попадании в организм характеризуется поражением многочисленных систем организма человека. Причинная значимость эффектов облучения обедненного урана конкретно не установлена, однако у людей, проживающих в зонах вооруженных конфликтов, а также военнослужащих отмечались нарушения состояния здоровья «неясной этиологии», причем с отдаленной симптоматикой. Риск облучения так же возможен при изготовлении сердечников для бронебойных снарядов и продукции атомной энергетики. С этих позиций, причиной возникновения жалоб стали считать обедненный уран, который применялся в различных видах вооружения. Острая урановая интоксикация проявляется политропным действием, видимо, зависящим от резистентности организма. Попадая во внутреннюю среду организма обедненный уран проявляет радиационный эффект воздействия с испусканием альфа-частиц. Определенный интерес представляют отдаленные последствия после перорального инкорпорирования водного раствора оксидов обедненного урана вместо питьевой вода. Целью исследования является выявление морфофункциональных особенностей, определяющих реакцию трахеи и щитовидной железы, на основе их синтопии после однократного инкорпорирования обедненного урана спустя один месяц. Результаты морфологостатистического анализа стенки трахеи при окраске гематоксилином и эозином позволили выявить изменения структурных компонентов, определивших нарушение ее функционального состояния спустя месяц после перорального инкорпорирования водного раствора оксидов обедненного урана. Морфологическая диагностика характеризовалась изменением толщины эпителиального пласта, его многорядности, клеточного состава эпителия, утратой специальных органелл. Модифицирующий эффект обедненного урана касался также железистого эпителия с проявлением гипертрофии ацинусов и выводных протоков. Была выявлена диффузная инфильтрированность лимфоцитами оболочек трахеи и возникновение лимфоидных узелков. Гистохимический анализ гормонообразования в щитовидной железе показал изменение в соотношении фолликулов по степени йодирования аминокислот коллоида с достоверным преобладанием фолликулов с нейодированным коллоидом, неправильной формы, достоверно меньшего диаметра относительно контрольных показателей, плоским или низким кубическим эпителием, определяющих снижение функциональной активности железы. Биоэффект обедненного урана независимо от органной принадлежности и тканевой организации был пролонгированным, констатирующим функциональную несостоятельность.

Ключевые слова: *обеднённый уран, трахея, щитовидная железа, гормонообразование.*

Z.A.Vorontsova, A.S.Alekhina

The federal state budgetary educational institution of higher education

«Voronezh state medical university named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE TRACHEA AND THYROID GLAND AFTER A SINGLE INCORPORATION OF DEPLETED URANIUM AFTER ONE MONTH

Researches of the effect of radionuclides on the human body remain relevant up to date. Their effect of penetrating the body is characterized by involvement of numerous systems of human body. The causal significance of the effects of depleted uranium exposure has not been specifically defined, however, people who live in zones of armed conflict, as well as armed forces personnel, had health problems of «unknown origin», and with remote symptomatic etiology. The risk of possible exposure is also may appear when manufacture of nose spikes for armor piercers and atomic energetics products. In view of these perspectives, depleted uranium, which used in various types of weapons, has been considered as the cause of complaints. Acute uranium intoxication is appeared in polytropic effect that is apparently depended on the resistance of the body. Getting into the internal milieu, depleted uranium exhibits radiation effect of exposure followed by alpha particles radiation. Long-term consequences after oral incorporation of depleted uranium with drinking water are matters of particular interest. The study purpose is to identify morphofunctional features that determine the reaction of the trachea and thyroid gland, based on their topography after a single incorporation of depleted uranium after one month. General histological and histochemical staining methods on thin paraffin slices have been performed for studying on morphological and functional state of the trachea and thyroid gland. The results of the morphological and statistical analysis of the trachea wall upon staining with hematoxylin and eosin revealed changes in the structural components that determined deformation of its functionality a month after oral incorporation of an aqueous solution of depleted uranium oxides. Morphological diagnosis was characterized by a change thickness of the epithelial layer, its multi-rowed structure, the cellular composition of the epithelium, and the loss of special organelles. Modifying effect of depleted uranium is also extended to the glandular epithelium with exposure of secretory segments hypertrophy and excretory ducts. There was revealed the diffuse lymphocyte infiltration of the tracheal membranes and formation of lymph nodules. Histochemical analysis of hormone formation in the thyroid gland has demonstrated a change in the ratio of follicles according to the degree of iodization of colloid amino acids with accurate predomination of non-iodized amino acids of irregular shape with accurate smaller diameter against target parameters, with flat or low cubic epithelium, indicating a decrease of gland functionality. The bioeffect of depleted uranium, independently from organ implementation and tissue organization, was prolonged indicating a functional inability.

Keywords: *depleted uranium, trachea, thyroid.*

Введение

Соединения обеднённого урана используются во многих сферах промышленности и попадают в разных формах в организм человека, взаимодействуя с тканевой жидкостью. За последние годы в зарубежной и отечественной литературе появилось большое количество исследований о последствиях попадания обеднённого урана в организм человека. Приведена статистическая оценка смертности лиц,

работавших на урановом производстве, а также нарушений состояния здоровья военнослужащих и мирного населения, находящихся в местах военных действий [1, 2, 3]. Экспериментальные исследования свойств обедненного урана являются актуальной научной проблемой, определяющей диагностические возможности клиницистов, а также расширяющей представления о резистентности гетерогенных органов для последующего выявления защитных и приспособительных реакций организма. Особый интерес представляют органы, не являющиеся мишенями в условиях перорального приема водного раствора оксидов обеднённого урана вместо питьевой воды, но имеющие топографическую близость.

Цель исследования

Выявление морфофункциональные особенности, определяющие реакцию трахеи и щитовидной железы, на основе их синтопии после однократного инкорпорирования обедненного урана спустя один месяц.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 18 белых половозрелых беспородных крысах-самцах, возрастая модель которых соответствовала интервалу от четырех до пяти месяцев. Крысы были разделены на две группы: контрольная — восемь крыс и экспериментальная — десять, которые содержались в стандартных условиях вивария на общепринятом пищевом рационе и свободном режиме перемещения. Крысы вместо воды однократно употребляли водный раствор оксидов обедненного урана в дозе 0,1 мг на 100 грамм массы. Спустя один месяц после инкорпорирования обедненного урана крыс выводили из эксперимента декапитацией, с последующим извлечением органокомплекса и фиксацией в 10 % забуференном нейтральном формалине. Затем осуществляли стандартную проводку гистологического материала для дальнейшей заливки в парафин. Тонкие микротомные парафиновые серийные срезы трахеи и щитовидной железы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для обзорных целей, а также морфометрии структурных компонентов органов от контрольных и экспериментальных крыс. При гистохимической окраске срезов щитовидной железы по методу DesMaraisA, La HamQ была выявлена степень йодирования аминокислот коллоида, что являлось эквивалентом гормонообразования тиреоидных гормонов. С этой целью в 60-ти полях зрения (≈ 400) было подсчитано число фолликулов, коллоид которых был окрашен в соответствие со степенью йодирования аминокислот, что является критерием гормонообразования. Фолликулы, содержащие коллоид синего цвета, определялись йодированными, где активно происходило гормонообразование, желтого цвета — нейодированными, сине-желтого — частично йодированными. Кроме того, учитывали число опустошенных фолликулов или с пенистым прозрачным коллоидом, что позволяло косвенно судить об интенсивности выведения гормона. Качественная и количественная характеристика микрообъектов трахеи и щитовидной железы была проведена при исследовании срезов от каждой крысы. Полученные морфометрические данные были обработаны методами параметри-

ческой статистики. О значимости различий судили по величине t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При визуальной светооптической оценке трахеи, спустя один месяц после однократного инкорпорирования водного раствора оксидов обедненного урана вместо питьевой воды, можно констатировать изменения в ее оболочках. Светооптический анализ выявил целостность эпителиального пласта, выстилающего слизистую оболочку трахеи, однако данные морфометрического анализа показали достоверное снижение высоты реснитчатых клеток и их ресничек относительно контрольных показателей, а также их утрату. Изменения этих показателей были избирательными и зависели от топографических особенностей эпителия (рис. 1).

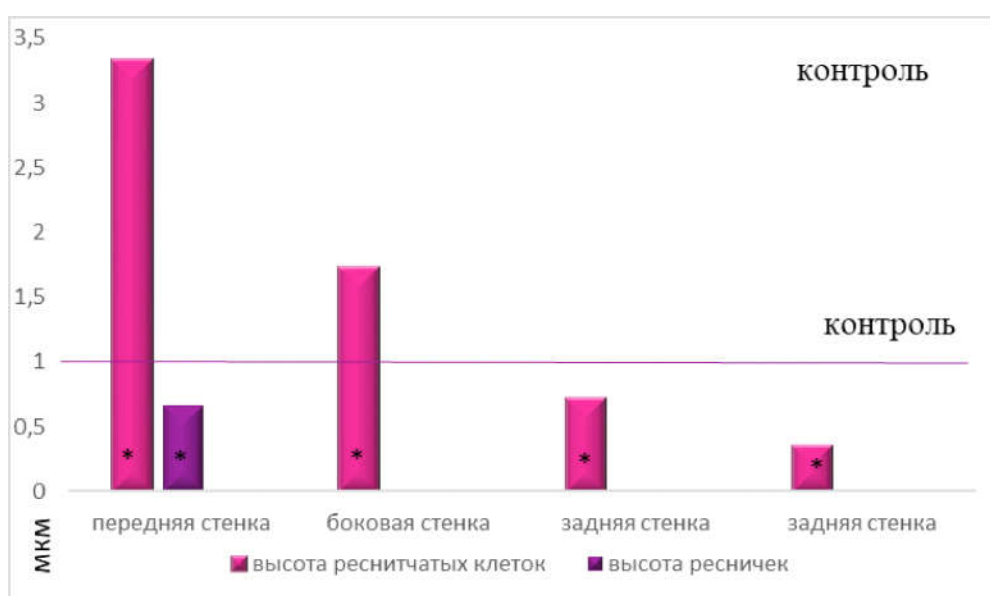


Рис.1. Динамика изменений высоты реснитчатых клеток и ресничек стенок трахеи. ОУ – 1 мес.

При визуальной светооптической оценке трахеи, спустя один месяц после однократного инкорпорирования водного раствора оксидов обедненного урана вместо питьевой воды, можно констатировать изменения в ее оболочках. Светооптический анализ выявил целостность эпителиального пласта, выстилающего слизистую оболочку трахеи, однако данные морфометрического анализа показали достоверное снижение высоты реснитчатых клеток и их ресничек относительно контрольных показателей, а также их утрату. Изменения этих показателей были избирательными и зависели от топографических особенностей эпителия.

На передней стенке трахеи, граничащей со щитовидной железой, показатели высоты реснитчатых клеток слизистой оболочки трахеи были достоверно выше контрольных, а высота ресничек — ниже ($p < 0,05$).

На боковых поверхностях отмечено достоверное снижение высоты реснитчатых клеток почти в два раза, причём их реснички встречались фрагментарно или совсем отсутствовали.

При переходе на заднюю стенку эпителий утрачивал многорядность и представлялся кубическим с округлыми ядрами, видимо камбиальных клеток. Также отмечены истонченные участки эпителия с единично встречающимися ядрами (рис. 2).



Рис. 2. Задняя стенка трахеи. Плоский эпителий с безъядерными участками. ОУ – 1 мес ($\times 400$)

Визуальная оценка бокаловидных клеток многорядного эпителия передней стенки слизистой оболочки трахеи показала их опустошенность или наличие незначительного количества секрета, эпителий остальных стенок их не содержал. Можно констатировать наличие диффузно расположенных интраэпителиальных лимфоцитов, не наблюдаемых в контроле.

В расширенной подслизистой оболочке отмечены гипертрофированные серозные ацинусы с увеличенным просветом. Сероциты ацинусов были разнородными по высоте – от плоского до кубического и высокого призматического. Наблюдалось образование пролиферативных сосочков в стенке ацинусов с уплощенным эпителием. Выводные протоки желез открывались на поверхность эпителия расширенными воронками. В строме подслизистой оболочки наблюдалась диффузная инфильтрированность малыми лимфоцитами, а их скопления в виде лимфоидных узелков выбухали в просвет трахеи передней стенки и распределялись на уровне слизистой и подслизистой оболочек, а также в складках.

Статистический анализ, проведенный по соотношению фолликулов щитовидной железы с разной выраженностью степени йодирования аминокислот коллоида, позволил констатировать функциональное состояние железы по способности к гормонообразованию.

У контрольных крыс отмечено достоверное преобладание фолликулов с синим коллоидом, содержащих йодированные аминокислоты, меньше всего были представлены фолликулы опустошенные и с нейодированным коллоидом (рис. 3–5). Спустя месяц после инкорпорирования обедненного урана преобладали фолликулы с нейодированным коллоидом, число остальных было достоверно снижено.

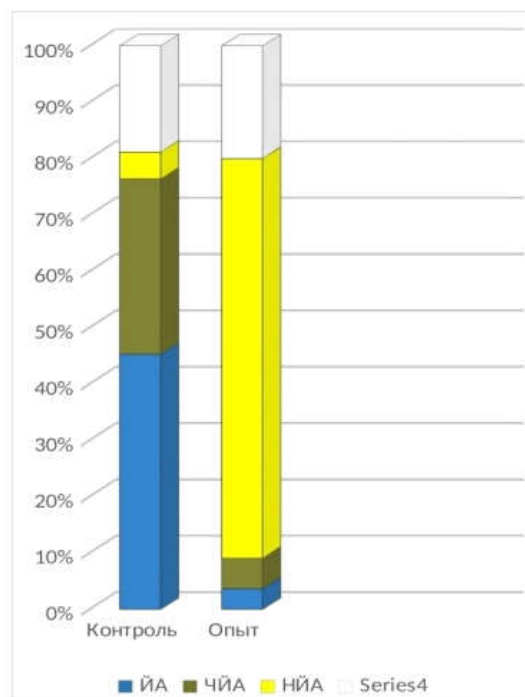


Рис. 3. Распределение фолликулов щитовидной железы по степени йодирования аминокислот коллоида в эксперименте. ОУ – 1 мес.

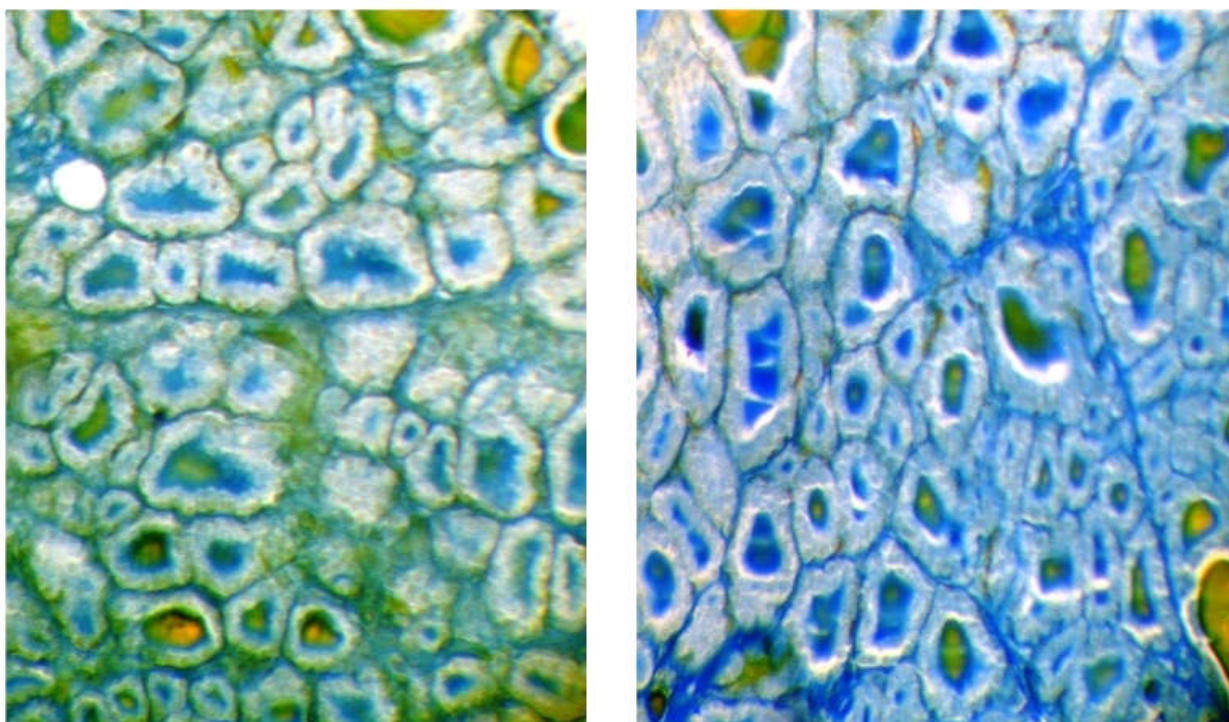


Рис.4; 5. Фолликулы щитовидной железы с разной степенью йодирования аминокислот коллоида. Синий коллоид – йодированные фолликулы, желтый – нейодированные фолликулы, сине-желтый – частично йодированные фолликулы, бесцветный – опустошенные фолликулы. ОУ – 1 мес ($\times 400$)

Спустя месяц после инкорпорирования обедненного урана достоверно преобладали фолликулы с нейодированным коллоидом – желтого цвета, число остальных было достоверно ниже контрольных показателей. Были обнаружены фолли-

кулы, стенка которых выстлана плоским тиреоидным эпителием, с пролиферативными соединительнотканными сосочками, индуцирующими образование новых фолликулов, компенсаторно стремящихся определить судьбу гомеостаза (рис.6), причем отмечена пенетрация прилежащей стенки одного фолликула в полость соседнего, с активизацией кровоснабжения этой области, взаимоусиливая функциональность (рис.7).

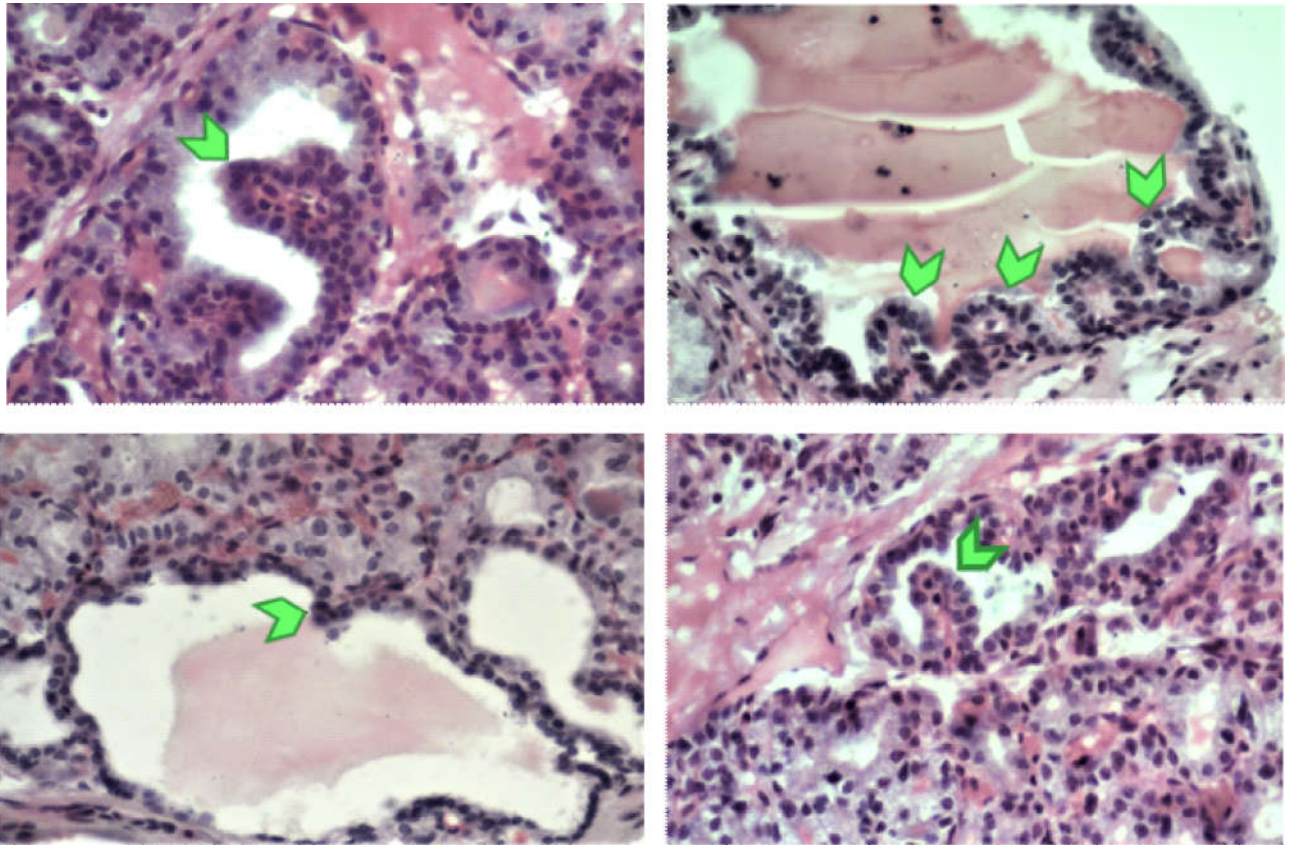


Рис.6. Фолликулообразование. Проллиферативные сосочки. ОУ – 1 мес ($\times 400$)

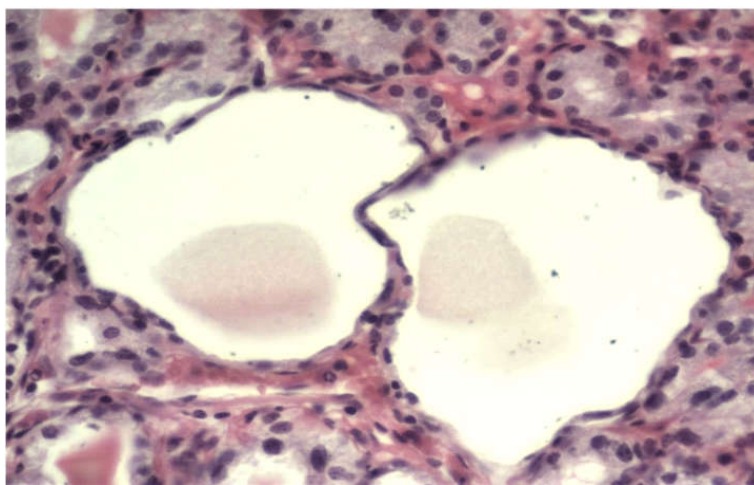


Рис.7. Пенетрация прилежащей стенки одного фолликула в полость соседнего с усилением кровоснабжения этой области. ОУ – 1 мес ($\times 400$)

Комплекс общегистологических и гистохимических методов окраски микропрепаратов позволил в условиях эксперимента выявить особенности изменений исследуемых морфологических критериев после однократного воздействия водного раствора оксидов обеднённого урана, выражающийся снижением гормонообразования и деструктивными изменениями структурных компонентов трахеи.

Видимо, можно констатировать, что эти особенности обуславливают сочетанный поражающий характер изменений в эксперименте и общность проявления компенсаторных особенностей эндокринного и экзокринного железистого компонента, стремлением к увеличению площади их поверхности образованием пролиферативных сосочков

Выводы

Таким образом, отмечен пролонгированный деструктивный характер изменений в исследуемых органах независимо от их гетерогенной природы, констатирующий кумулятивный радиотоксический биоэффект обеднённого урана.

Литература

1. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / В. С. Калистратова, И. К. Беляев, Е. С. Жорова [и др.] ; под ред. В. С. Калистратовой. — Москва : Издательство ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2012. — 464 с. : рис. — Текст : непосредственный.
2. Лабораторные животные : учебное пособие / А. А. Стекольников, Г. Г. Щербаков, А. В. Яшин [и др.]. ; ред. А. А. Стекольников, Г. Г. Щербаков. — Санкт-Петербург : Лань. — 2017. — 316 с. — ISBN: 978-5-8114-2709-3. — Текст : непосредственный.
3. Yuhui, Naoa Metallothionein deficiency aggravates depleted uranium-induced nephrotoxicity / Naoya Yuhui, Huang Jiawei, Gu Ying. — Text : visual // Toxicology and Applied Pharmacology. — 2015. — Volume 287, Issue 3, 15 September, Pages 306-315.

Воронцова Зоя Афанасьевна (контактное лицо) — зав. каф. гистологии, д.б.н., профессор ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

К.В.Гаврилова, М.Д.Кашаева, А.В.Прошин, Л.Г.Прошина

Институт медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГРУДНОГО ПРОТОКА ПРИ НЕОПУХОЛЕВОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В процессе эксперимента на 16 беспородных собаках изучалось воздействие сроков экспериментальной механической желтухи на морфофункциональное состояние грудного протока и воротной вены. Изменялись параметры, отражающие функциональное состояние грудного протока и венозной системы: портальное давление, динамическое лимфатическое давление, минимальный и максимальный тонус стенок грудного протока, объем жидкости, вводимой для определения максимального тонуса, венозное давление (во внутренней яремной вене). Сравнительный анализ проведенных экспериментальных исследований показал, что динамическое давление уже через 10 дней повышается, превышая портальное, только к 21 дню происходит уравнивание давлений, то есть развивается порто-лимфатическая гипертензия. Эти исследования указывают на необходимость возможно более раннего применения лимфодренирующих вмешательств для своевременного уменьшения интерстициального отека, устранения порто-лимфатической гипертензии.

Ключевые слова: морфо-функциональное состояние грудного протока, механическая желтуха, порто-лимфатическая гипертензия

K.V.Gavrilova, M.D.Kashaeva, A.V.Proshin, L.G.Proshina

Institute of medical education of Yaroslav-the-Wise Novgorod State University

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE THORACIC DUCT IN NON-TUMOR OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN THE EXPERIMENT

During the experiment on 16 outbred dogs, the effect of the terms of experimental obstructive jaundice on the morphofunctional state of the thoracic duct and portal vein was studied. The parameters reflecting the functional state of the thoracic duct and venous system were measured: portal pressure, dynamic lymphatic pressure, minimum and maximum tone of the walls of the thoracic duct, the volume of fluid injected to determine the maximum tone, venous pressure (in the internal jugular vein). A comparative analysis of the conducted experimental studies showed that after 10 days the dynamic pressure rises, exceeding the portal pressure, only by the 21st day does the pressure balance, that is, porto-lymphatic hypertension develops. These studies indicate the need for the earliest possible use of lymphatic drainage interventions for the timely reduction of interstitial edema, elimination of porto-lymphatic hypertension.

Keywords: morpho-functional state of the thoracic duct, obstructive jaundice, porto-lymphatic hypertension

Введение

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости желчнокаменной болезнью и соответственно увеличилось количество больных с механической желтухой. Механическая желтуха является одной из актуальных и во многом не получившая решения задача современной гепатологии. Процент летальных исходов при данной патологии остается высоким — от 7 до 70 %, что требует поиска бо-

лее совершенных методов диагностики и лечения [1, 2]. Тяжелая клиническая картина, осложнения послеоперационного периода, неблагоприятные исходы болезни формируются длительностью билиарной окклюзии и степенью билирубинемии [2, 3].

При диагностике и выборе лечебной тактики основной упор делается на клинико-лабораторные показатели. В тоже время уделяется недостаточно внимания нарушениям лимфодинамики, которые возникают вследствие внутripеченочного перинуклеарного отека с усилением лимфообразования и сбросом в лимфу токсичной желчи с повышением лимфатического и портолимфатического давления [4, 5]. Этим вопросам посвящены единичные работы. Изменения дренирование лимфы связаны с формой и степенью поражения печеночного кровообращения. Ухудшение тока крови из печени сопровождается компенсаторным повышением объема лимфы, усиленным ее оттоком и увеличением давления в лимфатической системе печени [5, 6]. В дальнейшем происходит замедление движения лимфы из грудного протока в магистральные вены, что связано с ограниченной пропускной способностью лимфовенозного клапана [6]. Избыточная интерстициальная жидкость активно заполняет лимфатические коллекторы, что ведет к переполнению лимфатического русла и развитию лимфатической, а через некоторое время и к портальной гипертензии [7]. Подобная ситуация в свою очередь поддерживает интерстициальный отек, микроциркуляторные нарушения, еще более ухудшая функцию гепатоцитов, таким образом развивается порочный круг [7, 8].

Нерешенность целого ряда патогенетических проблем при механических желтухах определяет актуальность проблемы, что стало предметом настоящего исследования.

Цель работы

Определить в эксперименте влияние длительности механической желтухи на лимфодинамику и портальное давление.

Материалы и методы

Тип исследования аналитический, выполнен в соответствии с этическими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice) и соответствует требованиям Федерального закона №61 «Об обращении лекарственных средств» (2010), а также иным действующим законодательным нормам Российской Федерации. Программа клинического исследования согласована с независимым этическим комитетом ИМО НовГУ по экспертизе диссертационных исследований (протокол № 1-2019 от 12 сентября 2019 года). Работу проводили в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ. Все собаки содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима. Методика исследования заключалась в создании модели длительного нарушения оттока желчи и холестатического поражения печени путем проведения холецистэктомии и перевязки общего желчного протока под эндотрахеальным наркозом. Экспериментальное исследование проводилось на 16 беспородных собаках, весом от 10 до 18 кг.

В процессе эксперимента изучалось воздействие сроков экспериментальной механической желтухи на морфофункциональное состояние и давление в грудном протоке, а также давление в воротной вене.

Все экспериментальные животные разделены на четыре группы:

I группа — 4 собаки, у которых изучены исходные показатели лимфодинамики и портального давления.

II группа — 4 собаки с моделью механической желтухи длительностью 10 дней

III группа — 4 собаки с длительностью билиарной окклюзии 14 дней.

IV группа — 4 собаки с длительностью холестаза 21 день.

В процессе исследования измерялись параметры, отражающие функциональное состояние грудного протока и венозной системы: портальное давление (P_{vp}), динамическое лимфатическое давление ($P_{Дгп}$), минимальный (P^I) и максимальный (P^{II}) тонус стенок ГП, объем жидкости (V), вводимой для определения максимального тонуса, венозное давление (во внутренней яремной вене) ($P_{v.j.in.}$).

Функциональное состояние грудного протока было определено при помощи модифицированной гидродинамической пробы, предложенной профессором, д.м.н. Г.Н. Андреевым (1967 г.). Использовался флебтонометр Вальдмана, соединенный с тройником и дополнительным сосудом емкостью 2–5 мл, который передвигался по вертикали. Давление в приборах устанавливалось на нулевой отметке. Измерялось функциональное давление в грудном протоке (при сохранении движения лимфы), после чего лимфоток в его терминальном отделе перекрывался. В то же время открывали краник дополнительного сосуда и перемещали его по вертикали относительно исходного давления в грудном протоке (ГП), которое принималось за начальный (нулевой) уровень. Падение первой капли жидкости расценивалось как преодоление нижней границы тонуса ГП — $P^I_{ГП}$. Дальнейшее повышение давления приводило к струйному истечению жидкости, что расценивалось как преодоление верхней границы тонуса ГП — $P^{II}_{ГП}$. На основании полученных данных были вычислены работа ГП ($A_{ГП}$) и показатель функциональной способности протока ($ПФС_{ГП}$) по соответствующим формулам:

$$A_{ГП} = P_{ср.} \times V$$

$$P_{ср.} \text{ (средний тонус ГП)} = P^I_{ГП} + P^{II}_{ГП} / 2$$

$$ПФС_{ГП} = P^{II}_{ГП} / P^I_{ГП}$$

$$P^{II}_{ГП} / P^I_{ГП} \text{ — отношение максимального показателя к минимальному}$$

Единицей измерения для лимфатического и венозного давления, тонуса ГП является см. вод. ст., что равно г/см², для ПФС — ед, работы ГП ($A_{гп}$) — гсм.

$$P^{II} \text{ max сф.} = P_{Дгп} \text{ (динамическое)} + P^{II} \text{ max гп.}$$

$$P^I \text{ min для сфинктера} \text{ — это } P \text{ венозное (в венозном углу)}$$

$$P_{ср.сф.} = P^{II} \text{ max сф.} + P^I \text{ вен.} / 2$$

$$A_{сф.} = P_{ср.сф.} \times V$$

$$ПФС_{сф.} = P^{II} \text{ max сф.} / P \text{ вен.}$$

Полученные результаты подвергнуты статистическому непараметрическому анализу по критерию Фридмана и конкордации Кэнделла, подтвердившему статистическую достоверность приведенных данных.

Результаты исследования

Сравнительный анализ проведенных экспериментальных исследований показал, что динамическое давление уже через 10 дней повышается, превышая портальное, только к 21 дню происходит уравнивание давлений, то есть развивается порто-лимфатическая гипертензия (рис. 3).

Выявлена высокая плотность показателей лимфодинамики при анализе по Гаусу, что говорит о большой степени зависимости их друг от друга.

В зависимости от сроков билиарной окклюзии возрастал и тонус стенки грудного протока, к третьей неделе он превышал исходные показатели почти в два раза. Соответственно повышался объем жидкости, затрачиваемой для преодоления сопротивления тонуса стенки, но если количество ее возрастало к третьей неделе в 1,75 раза, то работа грудного протока увеличивалась в эти сроки более чем в три раза в сравнении с исходным уровнем. В то же время показатель функциональной способности грудного протока постепенно снижался. Наряду с описанными изменениями, к третьей неделе в 1,8 раза повышался тонус сфинктера грудного протока и в 2,9 раза затрачиваемая им работа на перемещение лимфы в вену. Следует отметить, что работа сфинктера к третьей неделе в сравнении с десятидневной окклюзией возросла на 77,6 %, а показатель функциональной способности только на 3,8 %, это свидетельствует о снижении потенциальной способности мышцы сфинктера грудного протока при дальнейшем росте функциональной активности. Проведенный статистический анализ по Критерию Фридмана и конкордации Кэндалла показал, что все показатели взаимозависимы, в группе с исходными данными отмечается равномерное распределение в пределах 25–75 % границ с равномерным размахом. Он увеличен при портальном и динамическом лимфатическом давлении в грудном протоке. Обращает на себя внимание достаточно высокая функциональная способность стенки грудного протока в сравнении с этим же показателем его сфинктера. Через десять дней на фоне прежней группировки показателей практически уравнивается размах исследуемых показателей. Наряду с повышением функциональной способности стенки грудного протока возрастает функция его сфинктера. К десятому дню по критерию Фридмана и конкордации Кэндалла повышается тонус, выполняемая работа и возрастает показатель функциональной способности ГП (ПФС_{ГП}), что свидетельствует о развитии компенсаторных процессов в ответ на усиление притока лимфы (рис. 1).

Через четырнадцать дней на фоне увеличения притока лимфы снижается функциональная способность всех исследуемых показателей. Функциональная способность грудного протока имеет тенденцию к снижению. Тогда как параметры работы сфинктера уплотняются со средним расположением медианы и преобладающим размахом в сторону повышения.

Через двадцать один день при фактически тех же показателях состояния грудного протока, функциональная способность стенки грудного протока и его сфинктера выравниваются, что свидетельствует о снижении функциональной способности как стенки протока, так и его сфинктера что является свидетельством декомпенсации функции грудного протока и лимфодинамики (рис.3).

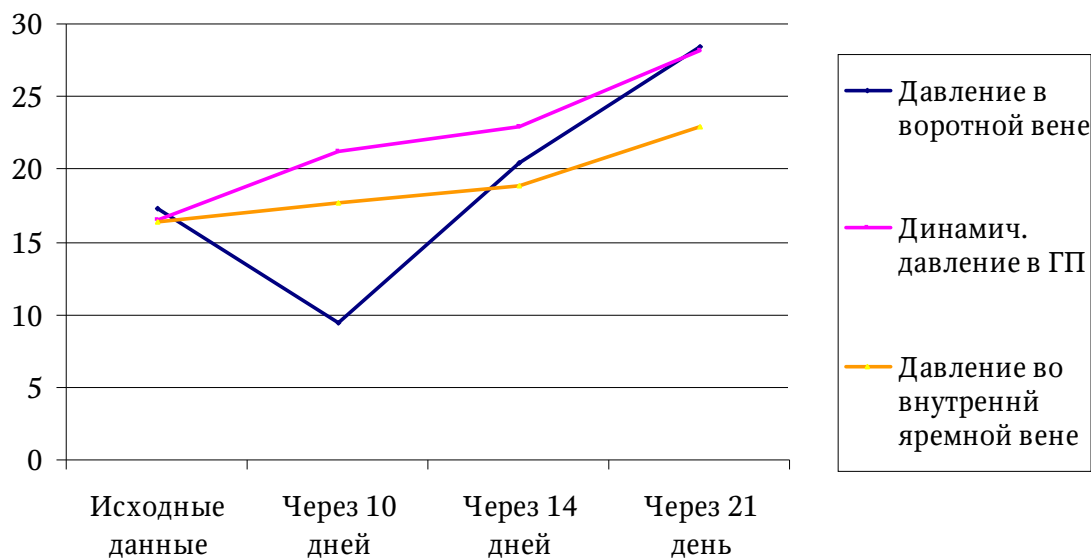


Рис. 1. Динамика лимфатического портального давления в разные сроки билиарной окклюзии

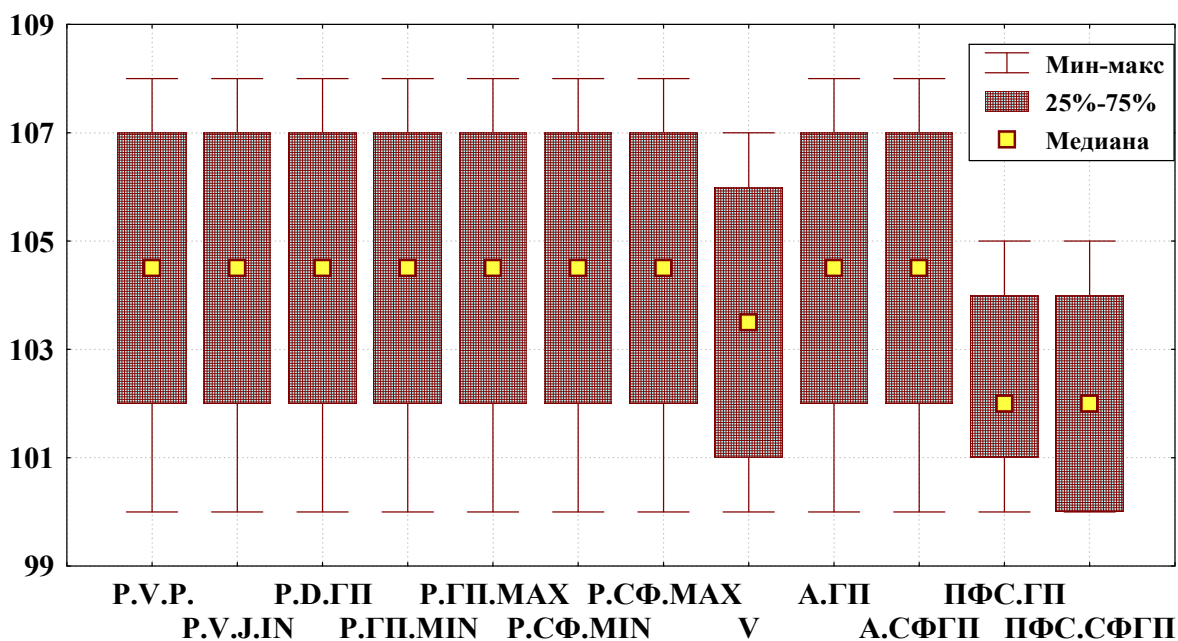


Рис. 2. Показатели лимфодинамики и ПД в эксперименте при длительности холестаза 7–10 дней. Критерий Фридмана и конкордации Кэндалла

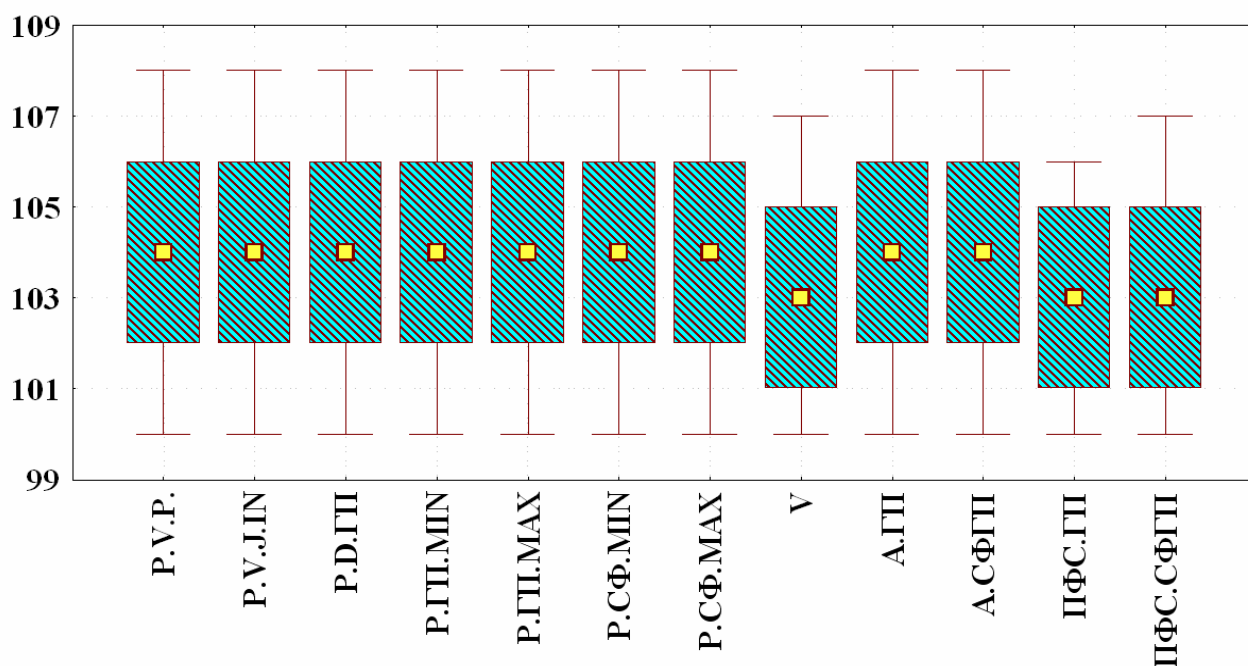


Рис. 3. Показатели лимфодинамики и ПД через 21 день после билиарной окклюзии в эксперименте (n=9). Критерий Фридмана и конкордации Кэндалла

Выводы

Экспериментальная билиарная окклюзия в первые 10 дней приводит к развитию лимфатической гипертензии, повышению объема притекающей лимфы и тонуса терминального отдела грудного протока, при незначительной динамике портального давления.

При холестазах трехнедельной давности наряду с лимфатическим адекватно повышается и портальное давление и развивается порто-лимфатическая гипертензия.

Эти исследования указывают на необходимость возможно более раннего применения лимфодренирующих вмешательств для своевременного уменьшения интерстициального отека, устранения портолимфатической гипертензии, а также для восстановления функции гепатоцитов и предупреждения структурных изменений.

Литература

1. Методы интенсивной терапии в лечении печеночной недостаточности при механической желтухе / И. С. Малков, Р. Ш. Шаймарданов, В. Н. Коробков, В. А. Филиппов. — Текст : непосредственный // Механическая желтуха — актуальная проблема абдоминальной хирургии : материалы Республиканской научно-практической конференции / МЗ Республики Татарстан [и др.]. — Казань, 2014. — С. 23-28.
2. Белова, Я. В. Механизмы развития патологических процессов в печени / Я. В. Белова, Ю. В. Алтуфьев. — Текст : непосредственный // Естественные науки. — 2009. — № 3 (28). — С. 114-120.
3. Лызииков, А. Н. Значение методов визуализационной диагностики цирроза печени и портальной гипертензии / А. Н. Лызииков, А. Г. Скуратов, Ю. П. Шпаковский. — Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — № 7. — С. 21-27.
4. Гистоархитектоника стенки протока в пожилом и старческом возрасте / В. А. Кудряшова, М. В. Оганесян, Н. А. Ризаева, А. И. Шведавченко. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2017. — Т. 151, № 3. — С. 79.

5. Петренко, В. М. Хирургическая анатомия грудного протока человека / В. М. Петренко. — Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2010. — № 5. — С. 110-114.
6. Шуркус, Е. А. Варианты строения дистального отрезка грудного протока и роль магистрализации в их формировании / Е. А. Шуркус, В. Э. Шуркус. — Текст : непосредственный // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 20-26.
7. Лугуев, З. Г. Декомпрессия грудного лимфатического протока у больных циррозом печени с асцитом / З. Г. Лугуев. — Текст : непосредственный // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2009. — № 2. — С. 74-79.
8. Омурбаев, А. С. Индивидуальные особенности топографии грудного протока у взрослых людей / А. С. Омурбаев, Б. П. Губанов, Ю. Б. Гайворонская. — Текст : непосредственный // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. — 2006. — Т. 6, № 4 — С. 161-162

Гаврилова Ксения Владиславовна (кафедра морфологии человека, студентка, институт медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, 173003, ул. Большая Санкт-Петербургская д.41, город Великий Новгород, тел. 89215016700, эл.почта: ksenia-10-1998@yandex.ru

И.В.Гайворонский^{1,2}, **Г.И.Ничипорук**^{1,2}, **П.С.Пашенко**¹, **И.А.Горячева**^{1,2},
М.Г.Гайворонская²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Россия, Санкт-Петербург.

² Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, Санкт-Петербург

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

Анатомия человека является фундаментальной дисциплиной в системе подготовки современного врача. В соответствии с ГОС 3++ в Военно-медицинской академии и Санкт-Петербургском государственном университете она преподается с использованием как традиционных так, и современных инновационных технологий. Педагогический процесс подразумевает формирование определенного перечня знаний, умений и навыков, обязательную демонстрацию необходимых анатомических структур и образований. Важным аспектом считается получение первичных навыков проведения научно-исследовательской работы, а также овладение простейшим медицинским инструментарием. Современным компонентом является использование в учебном процессе интерактивных технологий и прижизненных методик изучения строения организма человека. Оценка полученных знаний проводится на экзамене, который является квинтэссенцией учебного процесса. Он направлен на всестороннюю оценку уровня подготовленности обучаемого, особенно его практикоориентированной составляющей: навыков и умений демонстрировать необходимые анатомические образования на всем спектре иллюстративного материала.

Ключевые слова: анатомия человека, государственный образовательный стандарт, компетенция, преподавание, учебный процесс.

I.V.Gaivoronsky^{1,2}, **G.I.Nichiporuk**^{1,2}, **P.S.Pashchenko**¹, **I.A.Goryacheva**^{1,2},
M.G.Gaivoronskaya²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.

² St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

INNOVATIVE TECHNOLOGIES OF COMPETENCE-BASED TEACHING OF THE DISCIPLINE HUMAN ANATOMY

Human anatomy is a fundamental discipline in the training system of a modern physician. In accordance with GOS 3 ++ at the Military Medical Academy and St. Petersburg State University, it is taught using both traditional and modern innovative technologies. The pedagogical process implies the formation of a certain list of knowledge, skills and abilities, the mandatory demonstration of the necessary anatomical structures. An important aspect is considered to be the acquisition of primary skills in conducting research work, as well as mastering the simplest medical instruments. A modern component is the use in the educational process of interactive technologies and lifetime methods of studying the structure of the human body. The assessment of the acquired knowledge is carried out at the exam, which is the quintessence of the educational process. It is aimed at a comprehensive assessment of the level of preparedness of the student, especially his practice-oriented component: skills and abilities to demonstrate the necessary anatomical formations on the entire spectrum of illustrative material.

Key words: human anatomy, state educational standard, competence, teaching, educational process.

Введение

В настоящее время понятие компетенции стало широко распространённым в повседневной деятельности профессорско-преподавательского состава медицинских ВУЗов РФ [1, 9, 10]. В соответствии с ГОС 3++ медицинские учебные заведения должны готовить специалистов, владеющих комплексом компетенций, необходимых для их профессиональной деятельности [8]. При изучении дисциплины анатомии (человека) обучающийся получает необходимые знания, навыки, умения, подготавливаясь к дальнейшему изучению теоретических и клинических дисциплин, а также последующей практической деятельности. При этом особую роль играет наглядность образовательного процесса [11]. Следует обратить внимание, что в рамках лишь какой-либо одной учебной дисциплины невозможно полноценно сформировать необходимую компетенцию, поэтому успешная реализация поставленных задач возможна только в результате интегрированного изучения смежных дисциплин.

Цель работы

Рассмотреть инновационные технологии компетентного преподавания дисциплины анатомия человека.

Результаты и обсуждение

В соответствии основными профессиональными образовательными программами Военно-медицинской академии и СПбГУ освоение каждой компетенции может проводиться на трех уровнях: пороговом, базовом и повышенном. Как правило, пороговый уровень характеризуется определенным конкретным перечнем знаний и умений; базовый уровень — конкретным набором знаний и умений, а повышенный предполагает, что определенный набор знаний уже был получен обучаемым на более ранних этапах и необходимо сформировать только необходимые умения и навыки («уметь и владеть»). При этом особое значение отводится творческому осмыслению изученного материала.

Необходимо отметить, что основной инновацией обучения по программам современных ФГОС принято считать развитие у обучаемых навыков к решению конкретных практических задач и проблем (компетентностный подход), а не аккумуляцию знаний, как это было ранее [13]. С нашей точки зрения это не совсем так, поскольку еще в советский период обучаемые при изучении каждой дисциплины должны были получить определенный перечень знаний, навыков и умений, применить их на практике и отразить в специальной «книге учета практических навыков».

В тоже время следует согласиться с тем, что в связи с появлением новых технологий обучения компетентностный подход в педагогическом процессе на современном этапе вышел на качественно новый уровень. В свете этого в образовательных учреждениях значительные усилия направлены на сохранение традиционных подходов к получению знаний, формированию конкретных навыков и умений, а также использованию современных достижений педагогической науки [12].

Для реализации компетентностного подхода преподавание дисциплины анатомия в академии и университете проводится с функционально-клинических по-

зиций вначале по системному принципу (система органов опоры и движения, спланхнология, анатомия центральной нервной системы и органов чувств), а завершается — по регионально-топографическому (ангионеврология). Системный принцип позволяет подробно изучить строение отдельных органов, их топографию и функцию. К каждому занятию обучающийся должен усвоить определенное количество новых терминов и понятий на русском и латинском (греческом) языках, а также уметь их демонстрировать на анатомических препаратах, муляжах и ином наглядном материале. При изучении последующих разделов, кроме вышеперечисленных аспектов обучения необходимо развивать структурно-логические связи между различными темами занятий. Постепенно накапливаемый багаж знаний, в том числе и за счёт смежных дисциплин, существенно развивает кругозор о строении и функциях человеческого организма в целом. Регионально-топографический принцип преподавания анатомии человека позволяет установить структурно-функциональные корреляции между ранее изученными разделами, повторить пройденный материал, создать целостное представление о дисциплине. Такой принцип преподавания был предложен еще в начале XX века великим педагогом высшей школы академиком В.Н. Тонковым. Он заставляет обучающихся творчески осмысливать изучаемый материал, и в настоящее время в полной мере отражает компетентностный подход в преподавании дисциплины.

Как известно, в настоящее время в учебный процесс активно внедряются цифровые технологии: мультимедийное сопровождение всех видов учебных занятий, подготовка электронных учебников, разработка тестирующей системы по оценке уровня подготовленности обучаемых и их самоконтроля и т.д., что позволяет поднять учебный процесс на качественно новый уровень. Важным аспектом является знакомство с возможностями современных прижизненных методик изучения строения организма человека.

В качественной подготовке врача важную роль играет и современная учебно-материальная база. В настоящее время в силу изменения законодательной базы существенно ухудшилось обеспечение учебного процесса анатомическим материалом. В определенной степени компенсировать возникшие трудности удалось благодаря внедрению технологии полимерного бальзамирования, а также реконструкции существующих учебных музеев. Также активно в учебный процесс внедряются наглядные учебные пособия, изготовленные с использованием 3D-технологий.

Неотъемлемой частью современного преподавания стало использование компьютерных технологий [4]. Для этого подготовлены учебники, атласы и учебные пособия на цифровых носителях, которые используются как во время практических занятий, так и в часы самоподготовки. Активно совершенствуется имеющееся на кафедре образовательное мультимедиа-пространство. Также нами разработан компьютерный вариант тестовых вопросов по основным разделам курса анатомии. Они позволяют студентам самостоятельно оценить степень своей подготовленности к практическим и итоговым занятиям, а также к зачету и экзамену, и сравнить их с эталонами ответов.

Особую значимость интерактивные технологии приобрели в период новой коронавирусной инфекции. Существующие в академии и СПбГУ образовательные платформы были дополнены всеми необходимыми учебно-методическими материалами. В виртуальную среду были переведены реальные анатомические объекты, препараты, модели, рисунки, схемы и другой наглядный материал. В режиме on-line проводились и заседания научного кружка, также являющегося важной составной частью образовательного процесса на кафедре. Проведенные мероприятия позволили обучаемым не только качественно готовиться к каждому практическому занятию, но и успешно преодолеть рубежный контроль.

Большое значение в освоении дисциплины имеет самостоятельная работа курсантов и студентов. Для этого были подготовлены и вышли в свет практикумы по всем разделам дисциплины [2, 3, 5, 7]. В данных пособиях раскрывается методология самостоятельной подготовки к каждому практическому занятию, ставятся контрольные вопросы, дается перечень заданий по изучению нового материала и демонстрации различных анатомических образований на препаратах. Кроме того, приводятся наиболее доступные для понимания студентами 1–2 курсов ситуационные анатомо-клинические задачи. Опыт показывает, что такая форма самоконтроля способствует формированию причастности к врачебной специальности начиная уже с первого курса, способствует формированию определенных навыков и умений, т.е. обеспечивает формирование ряда компетенций.

Необходимо отметить важнейшую роль первичного знакомства курсантов и студентов с навыками работы с медицинскими инструментами, в частности, пинцетом, скальпелем, ножницами и т.п. Указанные практические навыки приобретались обучаемыми в процессе препарирования. Как уже отмечалось ранее в связи с недостатком анатомического материала, к препарированию допускаются обучаемые, успешно усваивающие учебную программу, или выказавшие желание к изготовлению анатомических препаратов.

Важным аспектом в подготовке врача является привитие навыков научно-исследовательской работы. При этом особую значимость имеет не столько получение собственных научных фактов, сколько умение сформулировать цель и задачи исследования, выбрать необходимые методы для их решения, получить первичные научные данные и провести их анализ, участвовать в оформлении доклада или научной статьи.

Освоение дисциплины анатомия (человека) согласно требованиям ГОС, учебного плана и учебной программы завершается обязательной формой промежуточной аттестации — экзаменом [6]. Уровень освоения учебной дисциплины обучающимися определяется следующими оценками: «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно», для выставления которых определены четкие критерии. Последние позволяют контролировать интегральную степень освоения учебного материала и судить об уровне подготовки (компетентности) обучаемого по вопросам морфологии человека.

Экзамен состоит из трех разделов: компьютерного тестирования, практической и теоретической частей. Как правило, для оценки знаний в ходе компьютерного тестирования предлагается не 100 вопросов из различных разделов, по 30 сек на обдумывание каждого из них. При этом используются задания, наиболее важные для последующего теоретического и клинического обучения. Знания оцениваются на удовлетворительно если получено не менее 55 % правильных ответов, хорошо — не менее 70 %; отлично — не менее 85 %. Лица, не прошедшие тестирование к экзамену не допускаются с выставлением неудовлетворительной оценки в экзаменационной ведомости. Как правило, тестирование проводится за несколько дней до дня экзамена, установленного расписанием, согласно графика, утвержденного заведующим кафедрой и согласованного с руководством факультетов.

Экзамен начинается с приема практической части. Она предусматривает оценку знаний наиболее востребованных в практической деятельности врача анатомических образований, например: отделы и кости кисти, стопы, основные суставы, клапаны и границы сердца, легких, основные сосудисто-нервные пучки и т.д. При этом обучаемый выбирает билет, в который включены 4 вопроса по 4 разделам анатомии человека (система органов опоры и движения, спланхнология, нервная система и ангиология). Ответ предполагает демонстрацию отдельных морфологических структур на натуральных анатомических препаратах, скелете или трупе, в некоторых случаях — на таблицах, барельефных моделях, муляжах, таблицах, схемах и рисунках, т.е. позволяет определить степень освоения определенных знаний, навыков и умений (компетенций). Если экзаменуемый не может ответить на 2 вопроса из 4-х, ему выставляется оценка «неудовлетворительно». Когда обучающийся не смог ответить на один вопрос, то ему разрешено взять дополнительный билет и ответить на вопрос из того раздела, за который получена неудовлетворительная оценка. При правильном ответе на данный вопрос ответ на билет засчитывается не выше чем «удовлетворительно».

После сдачи практической части экзамена учащийся получает (выбирает из комплекта) билет по теоретической части. Он также включает четыре вопроса по ранее указанным разделам курса. Компоновка вопросов в билетах предусматривают их одинаковую сложность и полностью охватывают весь материал программы. Содержание билетов ежегодно пересматривается и корректируется, обсуждаются на заседаниях кафедры и утверждаются заведующим кафедрой.

На подготовку к ответу отводится 30 минут. При подготовке обучаемый делает необходимые пометки в специальном бланке ответа, который после экзамена сдается дежурным экзаменатором заведующему учебной частью. В ходе ответа курсант (студент) в обязательном порядке использует препараты, таблицы, муляжи и другой наглядный материал, демонстрируя необходимые анатомические структуры. По ходу ответа экзаменатор задает обучаемому дополнительные вопросы, используя рентгенограммы, гистотопограммы, данные КТ, МРТ, УЗИ-исследования. На одного экзаменуемого при опросе отводится около 30 минут. Если ответ оценен положительно, то по окончании опроса экзаменатор выставляет

оценку. При этом итоговая оценка не может быть выше отметки за практическую часть экзамена, что также является отражением компетентностного подхода к оценке знаний обучаемых.

В последние 30 лет стала традиционной новая форма экзамена для отлично успевающих обучающихся — экзаменационное собеседование по всему курсу анатомии человека с одновременной демонстрацией лично изготовленных анатомических препаратов. При этом изготовленный препарат засчитывается как практическая часть экзамена, сданная на «отлично», а затем в присутствии комиссии проводится собеседование в устной форме по основным разделам дисциплины. В случае констатации недостаточности знаний обучаемый направляется на обычный экзамен.

На ряде морфологических кафедр при оценке уровня подготовленности обучающихся активно используется бально-рейтинговая система. На нашей кафедре ее аналогом является знакомство экзаменатора во время проведения данного вида контроля с оценками, полученными по основным разделам дисциплины (краниология, опорно-двигательная система, спланхнология, анатомия ЦНС, ангионеврология, тестовый контроль и практическая часть) за весь период обучения. При этом основным является ответ на экзамене, а оценки, полученные в течение всего периода обучения, являются важным справочным материалом, который также учитывается экзаменатором.

Следовательно, экзамен имеет четкую практическую направленность и позволяет определить степень освоения определенных знаний, навыков и умений (компетенций). Он достаточно сложен и, по сути, является первым контрольным мероприятием, имеющим прямое отношение к медицине, стартовой тренировкой, определяющей уровень требовательности к знаниям при сдаче экзаменов на старших курсах.

В заключение целесообразно привести краткую характеристику компетенций, в формировании которых принимают участие кафедра нормальной анатомии (в Военно-медицинской академии) и кафедра морфологии (в СПбГУ) в соответствии с ГОСЗ++:

1. ОПК-4: способен применять медицинские изделия, предусмотренные порядком оказания медицинской помощи, а так же проводить обследования пациента с целью установления диагноза. Для ее формирования обучающийся должен быть **ознакомлен** с возможностями визуализации различных анатомических структур с использованием современных методов исследования: рентгенография, МРТ, КТ, УЗИ и др.
2. ОПК-5: способен оценивать морфофункциональные изменения, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач. Для успешной реализации этой компетенции в результате изучения дисциплины обучающийся должен: **знать** функциональную анатомию костей, суставов, мышц, внутренних органов, сосудов, структур центральной и периферической нервной системы, а также органов

чувств; **уметь** демонстрировать на анатомических препаратах, учебных пособиях, схемах, таблицах, барельефах и другом наглядном материале детали строения различных анатомических образований; **владеть** навыками препарирования основных анатомических образований и демонстрации анатомических структур на гистотопограммах, рентгенограммах, компьютерных и магнитно-резонансных томограммах и результатах других данных, получаемых с использованием современных методов визуализации тканевых структур.

3. ОПК-10: способен решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий с учетом основных требований информационной безопасности. В результате изучения дисциплины для формирования данной компетенции обучаемый должен: **знать** основные понятия (ключевые слова, спинкод, РИНЦ, SCOPUS, подборка публикаций, расширенный поиск и т.п.), составляющие представление об информационной и библиографической культуре, информационно-коммуникационных технологиях; основные электронно-справочные системы, содержащие информацию по морфологии человека; **уметь** пользоваться библиографическими базами, электронными библиотеками и электронными учебными материалами; уметь регистрироваться в научных базах для получения доступа к информации по морфологии человека; **владеть** навыком поиска информации в электронных (печатных) системах, подготовки и представления реферативных сообщений, обзора литературы, написания научных сообщений, общения в дистанционном формате в ходе проведения различных видов учебных занятий по анатомии (человека).

Заключение

Таким образом, в Военно-медицинской академии и Санкт-Петербургском государственном университете в соответствии с ГОСЗ++ внесены необходимые изменения в учебные программы изучения дисциплины анатомия, которые направлены на максимально эффективное применение компетентностно-ориентированного подхода в подготовке современных медицинских специалистов.

Литература

1. Гайворонский, И. В. О проблеме оптимизации преподавания анатомии в медицинском ВУЗЕ / И. В. Гайворонский, С. Е. Байбаков. — Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016. — № 4–1. — С. 85–88.
2. Практикум по анатомии человека (Система органов опоры и движения) / И. В. Гайворонский, И. А. Горячева, Е. И. Дубовик, Г. И. Ничипорук. — Санкт-Петербург : ВМедА, 2015. — 94 с. — Текст : непосредственный.
3. Практикум по анатомии человека (Ангионеврология) / И. В. Гайворонский, И. А. Горячева, Г. И. Ничипорук [и др.]. — Санкт-Петербург : ВМедА, 2015. — 52 с. — Текст : непосредственный.
4. Опыт применения мультимедийных технологий при проведении практических занятий по дисциплине «Анатомия человека» / И. В. Гайворонский, М. П. Кирилло-

- ва, Г. И. Ничипорук [и др.]. — Текст : непосредственный // Научное наследие российских морфологических школ : материалы конференции, посвященной 150-летию со дня рождения проф. Г.М. Иосифова / ред. Н. Т. Алексеева. — Воронеж : Научная книга, 2020. — С. 20–24.
5. Практикум по анатомии человека (Спланхнология) / И. В. Гайворонский, Н. И. Конкина, И. А. Горячева, Г. И. Ничипорук. — Санкт-Петербург : ВМедА, 2016. — 76 с. — Текст : непосредственный.
 6. Экзамен по дисциплине анатомия человека как интегральная оценка интегральная оценка компетентносто-ориентированного обучения в медицинском ВУЗе / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, А. А. Родионов [и др.]. — Текст : непосредственный // Актуальные вопросы анатомии : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 125-летию со дня рождения проф. В. И. Ошкандерова. Витебск, 27 февраля 2020 г. / под ред. А. К. Усович. — Витебск, 2020. — С. 185–188.
 7. Практикум по анатомии человека (Анатомия центральной нервной системы) / И. В. Гайворонский, П. С. Пащенко, И. А. Горячева, Г. И. Ничипорук. — Санкт-Петербург : ВМедА, 2016. — 36 с. — Текст : непосредственный.
 8. Давыдова, Л. А. Преподавание анатомии человека при подготовке современного врача / Л. А. Давыдова, Л. Д. Чайка, О. Л. Жарикова. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — Т. 155, №2. — С. 95.
 9. К вопросу преподавания анатомии с позиций современной образовательной стратегии / А. М. Карандеева, М. Ю. Соболева, Ж. А. Анохина [и др.]. — Текст : непосредственный // Клинико-морфологические аспекты фундаментальных и прикладных медицинских исследований : материалы международной научной конференции / ред. Н. Т. Алексеева [и др.]. — Воронеж : Научная книга, 2021 — С. 103–107.
 10. Кузнецова, М. А. Методические подходы к преподаванию анатомии человека в современных условиях / М. А. Кузнецова, Д. В. Мирошкин, С. Н. Чилингарида. — Текст : непосредственный // Морфология. 2017. — Т. 151, № 3. — С. 79–80.
 11. Наглядность как основной метод обучения на кафедре анатомии человека / Л. И. Растегаева, С. Л. Гомоюнова, Е. А. Козырева, А. В. Сахалдинова. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2017. — № 5. — С. 37–38.
 12. Удочкина, Л. А. Преподавание анатомии человека с использованием компетентностного подхода / Л. А. Удочкина. — Текст : непосредственный // Актуальные проблемы обучения студентов в медицинском вузе : материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию Астраханского ГМУ. — Астрахань : АГМУ, 2018. — С. 90–91.
 13. Bligh, J. Early effects of new problem – based clinically oriented curriculum of students perception of teaching / J. Bligh, G. Lloyd-Jones. — Text : visual // Med. Educ. — 2010. — Vol. 34, № 6. — P. 487–489.

Гайворонский Иван Васильевич (контактное лицо) — заведующий кафедрой нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, e-mail: i.v.gaivoronskiy@mail.ru, тел. +7 (911) 917-99-93

И.В. Гайворонский¹, Г.И. Ничипорук¹, Г.В. Ковалев¹, Д.Д. Шкарупа²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБТУРАТОРНОГО КОМПЛЕКСА И ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТониКИ ЗАПИРАТЕЛЬНОГО НЕРВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПОЛОСТИ МАЛОГО ТАЗА

С развитием современной медицины все большую актуальность приобретает персонализированный подход к лечению различных заболеваний, в том числе при помощи хирургических методов. Одним из основных способов достижения индивидуального подхода в хирургическом лечении пролапса тазовых органов является знание вариантной анатомии структур таза — как костных, так и мягкотканых. Существуют многочисленные исследования морфометрических характеристик таза, однако до настоящего времени зависимость отдельных мягкотканых структур от формы полости малого таза не оценивалась. Целью данного исследования явилось изучение вариантной анатомии запирающего нерва, а также морфометрических характеристик обтураторного мышечно-фасциального комплекса в зависимости от формы полости малого таза у взрослых женщин.

Ключевые слова: форма полости малого таза, вариантная анатомия запирающего нерва, обтураторный комплекс.

I.V. Gaivoronsky¹, G.I. Nichiporuk¹, G.V. Kovalev¹, D.D. Shkarupa²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE OBTURATOR COMPLEX AND FEATURES OF THE ARCHITECTONICS OF THE OBTURATOR NERVE IN VARIOUS FORMS OF THE PELVIC CAVITY

With the development of modern medicine, a personalized approach to the treatment of various diseases, including the use of surgical methods, is becoming increasingly important. One of the main ways to achieve an individual approach in the surgical treatment of pelvic organ prolapse is knowledge of the variant anatomy of the pelvic structures, both bone and soft tissue. There are numerous studies of the morphometric characteristics of the pelvis, however, to date, the dependence of individual soft tissue structures on the shape of the pelvic cavity has not been evaluated. The aim of this study was to study the variant anatomy of the obturator nerve, as well as the morphometric characteristics of the obturator muscular-fascial complex, depending on the shape of the pelvic cavity in adult women.

Keywords: shape of the pelvic cavity, variant anatomy of the obturator nerve, obturator complex.

Введение

Известны исследования, демонстрирующие зависимость морфометрических характеристик костного таза, как целостной структуры, от формы телосложения [1–4, 6]. В этих работах представлены в основном индивидуальные особенности строения костного таза женщин, которые нашли применение в акушерско-гинекологической практике. В частности, Н.Ю. Бессоновым и соавторами [2] выявлены три формы полости женского костного малого таза, а именно: расширяющаяся

книзу, цилиндрическая и суживающаяся книзу. Было установлено, что форма костного малого таза является одним из факторов риска развития пролапса женских половых органов [4]. Однако взаимосвязь морфометрических характеристик отдельных структур малого таза, задействованных в хирургических вмешательствах, с формой его полости до настоящего времени не оценивалась. Между тем, эффективность и безопасность хирургических манипуляций, направленных на восстановление анатомии тазового дна напрямую зависит от понимания врачом вариантной анатомии сосудисто-нервных пучков малого таза, а также морфометрии мышечно-фасциального комплекса. Примером такой операции может служить имплантация трансобтураторного субуретрального слинга — наиболее распространенный и общепринятый метод хирургического лечения стрессового недержания мочи (СНМ) у женщин. По данным многочисленных исследований, успех указанной хирургической манипуляции опосредован в первую очередь знанием вариантной анатомии женского таза [9–11].

Цель исследования

Изучение вариантной анатомии запирающего нерва, а также морфометрических характеристик обтураторного мышечно-фасциального комплекса при разных формах полости малого таза у взрослых женщин.

Материал и методы

Объектами изучения явились анатомические препараты женского таза с сохраненными мягкими тканями, фиксированными раствором формалина, а также полимернобальзамированные анатомические препараты женского таза.

Для определения формы полости малого таза нами был использован разработанный в предыдущем исследовании индекс латерального отклонения седалищных бугров (ИЛСБ), который является отношением поперечного размера входа к поперечному размеру выхода из малого таза [5].

На 40 сагиттально распиленных фиксированных формалином препаратах с сохраненными мягкими тканями с помощью прецизионного препарирования исследована морфологическая характеристика структур запирающего мышечно-фасциального комплекса (внутренней и наружной запирающих мышц) и запирающего сосудисто-нервного пучка (ЗСНП). На 30 полимернобальзамированных анатомических препаратах женского таза изучены особенности архитектоники ЗСНП. Для оценки толщины обтураторного комплекса производилась перфорация тканей спицей в различных зонах с последующим их замером. Из исследования были исключены поврежденные препараты и препараты с явными анатомическими изменениями.

Результаты и их обсуждение

В состав мышечно-фасциального запирающего комплекса входят: внутренняя запирающая мышца, запирающая мембрана и наружная запирающая мышца. Вместе указанные структуры носят название — обтураторный комплекс. Кроме того, с целью определения зависимости особенностей строения обтураторного комплекса и ветвления запирающего нерва от формы таза, у каждого пре-

парата была определена форма малого таза по ИЛОСБ. Морфометрические характеристики структур, входящих в состав obturatorного комплекса представлены в таблице 1.

Таблица 1

Морфометрические характеристики obturatorного комплекса, см

Исследуемый параметр	Медиана	Q1	Q3
Толщина obturatorного комплекса в области нижнего угла запирающего отверстия	3,38	2,98	4,21
Толщина obturatorного комплекса на уровне границы нижней ветви лобковой кости и ветви седалищной кости	2,89	1,7	3,61
Толщина obturatorного комплекса в середине запирающего отверстия	2,1	1,8	3,3
Толщина obturatorного комплекса в верхнем углу запирающего отверстия	1,7	1,1	1,92
Толщина obturatorного комплекса в наиболее латеральной точке (у края вертлужной впадины)	3,8	2,9	4,5
Длина мышечной части наружной запирающей мышцы	10,4	9,1	11,2
Длина сухожильной части наружной запирающей мышцы	0,94	0,85	1,1
Наибольшая ширина мышечной части наружной запирающей мышцы	6,5	5,6	7,2
Длина мышечной части внутренней запирающей мышцы	8,1	7,4	8,96
Длина сухожильной части внутренней запирающей мышцы	0,57	0,39	0,84
Наибольшая ширина мышечной части внутренней запирающей мышцы	7,4	6,66	8,2

Согласно данным таблицы 1, obturatorный комплекс обладает наибольшей толщиной в трех точках: по контурам запирающего отверстия, а именно у края вертлужной впадины (Me 3.8 см), в области нижнего угла запирающего отверстия (Me 3.38 см), уровне середины нижней ветви лобковой кости (Me 2.89 см).

В ходе изучения топографии запирающего нерва было установлено, что после выхода из запирающего канала данный нерв отдает две ветви — переднюю и заднюю. В частности, передняя ветвь иннервирует длинную приводящую мышцу, короткую приводящую мышцу и тонкую мышцу, в свою очередь задняя ветвь иннервирует большую приводящую мышцу. Также установлено, что для запирающего нерва характерно 2 варианта ветвления: магистральный и рассыпной. В изучаемой выборке, при первом варианте запирающий нерв отдавал мышечные ветви, пройдя расстояние 1,2 (1,31–1,92) см от запирающего канала, а при 2 варианте ветвление начинается практически сразу после выхода из запирающего канала — 0,3 (0,12–0,6). В представленной выборке доминировал магистральный вариант ветвления запирающего нерва, он встречался у 27 препаратов (67,5 %), рассыпной же имел место в 13 случаях (32,5 %). Различные виды ветвления запирающего нерва представлены на рисунке 1 (а,б).

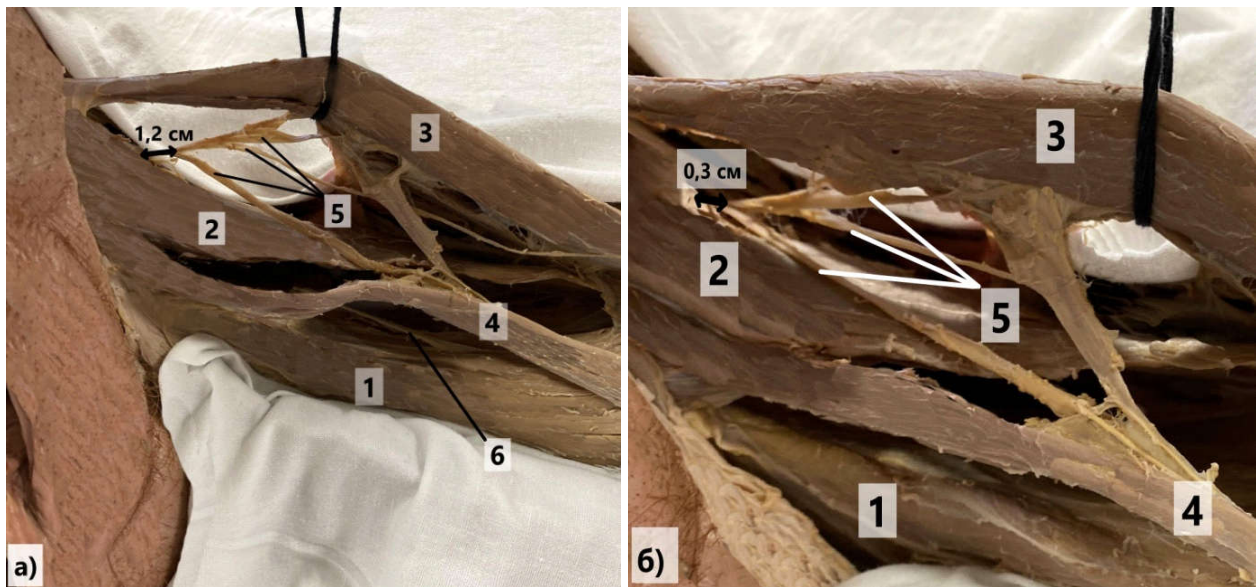


Рис. 1. Варианты ветвления запирательного нерва: а) магистральный; б) рассыпной. 1 – большая приводящая мышца (*m. adductor magnus*); 2 – короткая приводящая мышца (*m. adductor brevis*); 3 – длинная приводящая мышца (*m. adductor longus*); 4 – тонкая мышца (*m. gracilis*); 5 – передняя ветвь запирательного нерва с ее мышечными ветвями; 6 – задняя ветвь запирательного нерва

Далее, в соответствии с целью исследования нами была произведена оценка особенностей строения obturatorного комплекса и ветвления запирательного нерва в зависимости от формы таза по ИЛОСБ. Согласно данным пельвиометрического исследования препаратов таза, фиксированных раствором формалина, в данной выборке ($n=40$) установлено, что для 24 препаратов была характерна цилиндрическая форма таза, для 11 – расширяющаяся книзу и для 5 – суживающаяся книзу.

В таблице 2 представлены показатели толщины obturatorного комплекса в зависимости от формы малого таза в точках, где, согласно таблице 14, obturatorный комплекс обладает наибольшей толщиной.

Таблица 2

Толщина obturatorного комплекса в зависимости от формы малого таза, см

Форма таза	Толщина obturatorного комплекса								
	у края вертлужной впадины			в области нижнего угла запирательного отверстия			на уровне середины нижней ветви лобковой кости		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
Цилиндрическая, $n=24$	3,73	2,9	4,1	3,21	2,81	3,95	2,76	2,11	3,32
Расширяющаяся книзу, $n=11$	3,4	2,55	3,7	2,8	2,24	3,2	2,24	1,94	2,89
Суживающаяся книзу, $n=5$	4,3	3,63	4,8	3,9	3,46	4,3	3,61	3,29	3,89

Согласно данным таблицы 2, форма малого таза оказывает влияние на толщину obturatorного комплекса. Медиана толщины во всех точках была ниже при расширяющейся книзу форме малого таза, далее по мере сужения таза медиана возрастала.

Далее нами была оценена взаимосвязь варианта ветвления запирающего нерва с формой малого таза с построением таблицы сопряженности.

Согласно данным рисунка 2, для цилиндрической и суживающейся формы малого таза в большей степени характерен магистральный вариант ветвления запирающего нерва, в то время, как для расширяющейся книзу формы малого таза характерен рассыпной вариант.

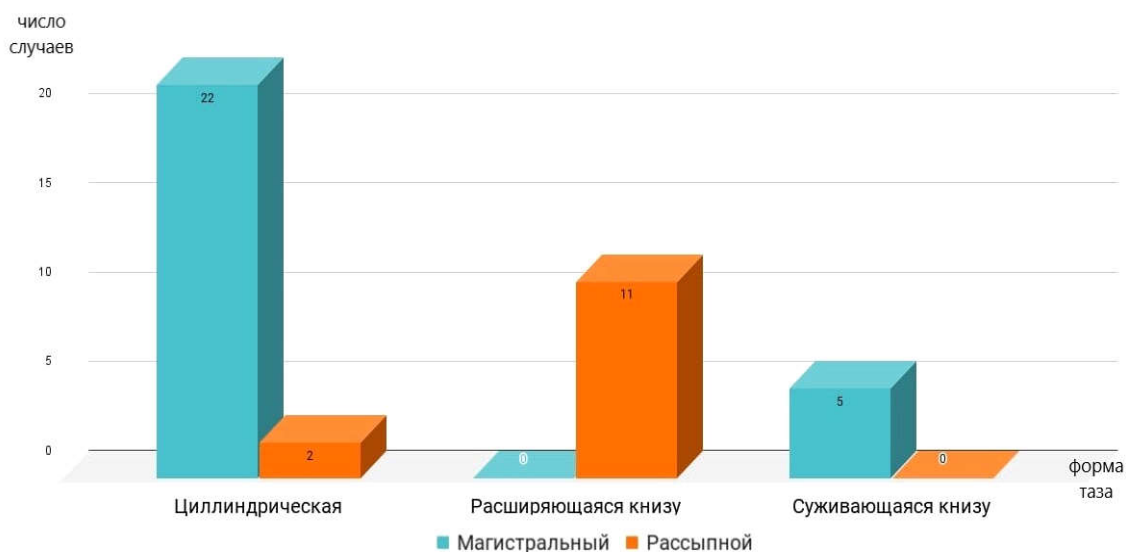


Рис. 2. Частота встречаемости вариантов ветвления запирающего нерва в зависимости от формы таза

Таким образом, в представленном исследовании нам удалось доказать, что форма полости малого таза оказывает влияние на анатомию запирающего нерва и толщину obturatorного комплекса. В частности, Duckett J.R. и соавторы в своем исследовании исходов хирургического лечения трансobturatorного субуретрального слинга сообщали, что, вероятно, наличие болевого синдрома в промежности на сроке наблюдения в 6 месяцев опосредовано повреждением ветвей запирающего нерва [8]. Помимо этого, Delmas V. и коллеги сообщали о развитии миофасциального болевого синдрома у женщин после имплантации трансobturatorного субуретрального слинга. В их исследовании 20 % пациенток предъявляли жалобы на тянущую и распирающую боль в области таза с двух сторон при интравагинальной пальпации внутренних запирающих мышц [7]. Результаты нашего исследования могут объяснять подобный феномен некорректным расположением импланта в тканях пациентки, что привело к натяжению мышечных волокон структур obturatorного комплекса и развитию тазовой боли.

Требуются дальнейшие исследования с уклоном в клиническую практику для более точной оценки роли вариантной анатомии в исходах хирургического лечения дисфункций тазового дна.

Выводы

1. Толщина obturatorного комплекса различна. Наибольшей толщиной он обладает в трех точках: по контурам запирающего отверстия, а именно у края вертлужной впадины, в области нижнего угла запирающего отверстия на уровне середины нижней ветви лобковой кости.
2. Толщина obturatorного комплекса зависит от формы полости малого таза. Медиана толщины во всех измеренных точках, указанных выше, была ниже при расширяющейся книзу форме малого таза, далее по мере сужения таза медиана возрастала.
3. Форма малого таза оказывает влияние на вариант ветвления запирающего нерва. Доминирующим вариантом при цилиндрической и суживающейся формах малого таза является магистральный, в то время, как для расширяющейся книзу формы малого таза характерен рассыпной вариант.

Литература

1. Алиев, Э. А. Пропалс тазовых органов (обзор литературы) / Э. А. Алиев, З. В. Ахмедов. — Текст : непосредственный // Колопроктология. — 2016. — № 2 (56). — С. 42–47.
2. Бессонов, Н. Ю. Варианты форм полости малого таза / Н. Ю. Бессонов, И. В. Гайворонский. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2014. — Т. 145, № 3. — С. 32–32а.
3. Виноградов, С. В. Комплексная морфометрическая характеристика таза взрослого человека с учетом пола и формы телосложения / С. В. Виноградов. — Текст : непосредственный // Современные проблемы морфологии : материалы научной конференции ученых морфологов Санкт-Петербурга. — Санкт-Петербург, 2006. — С. 5–9.
4. Морфологические особенности строения малого таза как предпосылки к развитию пролапса гениталий / И. В. Гайворонский, Д. А. Ниаури, Н. Ю. Бессонов [и др.]. — Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2018. — № 2. — С. 86–93.
5. Возможности прогнозирования формы запирающего отверстия в аспекте хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, Д. Д. Шкарупа [и др.] — Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2021. — Т. 24, № 3. — С. 50–60.
6. Краснопольский, В. И. Актуальные вопросы урогинекологии / В. И. Краснопольский. — Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 1. — С. 17–18.
7. Duckett, J. R. Groin pain after a tension-free vaginal tape or similar suburethral sling: management strategies / J. R. Duckett, S. Jain. — Text : visual // BJU International. — 2005. — Vol. 95 (1). — P. 95–97.
8. Delmas, V. Anatomical Risks of Transobturator Suburethral Tape in The Treatment of Female Stress Urinary Incontinence / V. Delmas. — Text : visual // European Urology. — 2005. — Vol. 48 (5). — P. 793–798.
9. Moore, R. D. Tension-free vaginal tape sling for recurrent stress incontinence after transobturator tape sling failure / R. D. Moore, K. Gamble, J. R. Miklos. — Text : visual // International Urogynecology Journal. — 2006. — Vol. — 18 (3). — P. 309–313.
10. Moore, R. D. Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence / R. D. Moore, S. R. Serels, G. W. Davila. — Text : visual // Expert Review of Obstetrics & Gynecology. — 2008. — Vol. 3 (2). — P. 257–272.

11. Variation in pelvic shape and size in Eastern European males: a computed tomography comparative study / B. Musielak, A. M. Kubicka, M. Rychlik [et al.] . — Text : visual // Peer J. — 2019. — Vol. 7. — P. 64.

Гайворонский Иван Васильевич (контактное лицо) — заведующий кафедрой нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, e-mail: i.v.gaivoronskiy@mail.ru, тел. +7 (911) 917-99-93

Е.Б. Ганина¹, В. Г. Шестакова¹, Ю.В. Червинец², Н.А. Костюничева¹

¹Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии,

²Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО МОДЕЛИРОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ БАКТЕРИАЛЬНОГО СТОМАТИТА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В статье представлены результаты исследования по моделированию и оценке эффективности коррекции стафилококкового стоматита культурами лактобацилл в эксперименте *in vivo* на белых крысах.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, лактобациллы, стафилококковый стоматит, белые крысы, слизистая оболочка полости рта.

E.B.Ganina, V.G.Shestakova, Yu.V.Chervinets, N.A.Kostunicheva

Tver State Medical University

EXPERIMENTAL STUDY ON MODELING AND TREATMENT OF BACTERIAL STOMATITIS IN LABORATORY ANIMALS

The article presents the results of a study on modeling and evaluating the effectiveness of correction of staphylococcal stomatitis with lactobacilli cultures in an *in vivo* experiment on white rats.

Key words: *Staphylococcus aureus*, *lactobacilli*, *staphylococcal stomatitis*, white rats, oral mucosa.

Введение

Экспериментальные модели стоматитов, вызванных различными бактериальными агентами, необходимы для изучения качественных и количественных параметров микробиоценоза ротовой полости. Моделирование гнойно-воспалительных поражений полости рта различной этиологии на лабораторных животных позволяет оценить эффективность новых подходов к профилактике и лечению инфекционных заболеваний. Разработанный способ моделирования бактериального стоматита, спровоцированного *Staphylococcus aureus* в эксперименте на крысах, дал возможность оценить целесообразность коррекции стафилококкового стоматита культурами лактобацилл, обладающих высокой антагонистической активностью и пробиотическим потенциалом, которые оказывают влияние на *S. aureus* как одну из основных причин развития стоматита. Созданная модель стоматита может быть также использована для изучения поражений полости рта, вызванных другими микроорганизмами. В доступной литературе имеются сведения только о травматических моделях стоматита, где в качестве поражающего фактора выступали механические или термические повреждения мягких тканей полости рта экспериментальных животных [1, 2]. Однако стоматиты, отягощённые бактериальной инфекцией, характеризуются тяжёлым течением и всегда сопровождаются дисбиотическими изменениями микробиоты ротовой полости [3], а также перемещением её представителей в другие биотопы [4], что влечёт за собой иммунные и метаболические нарушения [5].

Цель исследования

Изучить динамические изменения микробиоты и микроскопического строения слизистой оболочки полости рта белых крыс, страдающих экспериментальным травматическим и бактериальным (стафилококковым) стоматитом и после коррекции заболевания.

Материал и методы

Эксперимент проводился на 150 самках беспородных белых крыс массой 230–250 г. Все животные содержались в виварии в одинаковых условиях (рацион питания, освещение, влажность и температура). Изучение гистологической картины стафилококкового стоматита у лабораторных белых крыс проводили с использованием разработанной экспериментальной модели. Штамм *S. aureus*, изолированный из зева здорового ребёнка, проживающего в г. Твери, применили в качестве фактора развития бактериального стоматита у животных. Данный штамм был отобран для использования в эксперименте, так как показал наибольшую устойчивость к антибактериальным препаратам, антагонистическую активность в отношении патогенных и условно-патогенных тест – культур, обладал широким спектром факторов патогенности. Коррекцию стоматита осуществляли с помощью задепонированных культур лактобацилл – *Lactobacillus* 11 зв. (*L. fermentum*), *Lactobacillus* 2 п. рта (*L. fermentum*), *Lactobacillus* 24 д. ст. (*L. rhamnosus*), а также комбинации всех трёх культур лактобацилл (*Lactobacillus mix*). Данные штаммы лактобацилл были выделены из ротовой полости здоровых людей, обладали высоким пробиотическим потенциалом и антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Работа проведена с использованием стандартных гистологических и микробиологических методов.

Эксперимент проводился в три этапа. На первых двух этапах все крысы подвергались одинаковому воздействию. Первый этап заключался в моделировании травматического стоматита. Для этого на протяжении трёх суток 2 раза в день всем животным на десну в виде аппликации наносили 9 % уксусную кислоту (УК) с целью формирования условий для развития бактериального стоматита. Далее на втором этапе (4 сутки эксперимента, бактериальная модель стоматита) проводили однократную обработку слизистой оболочки полости рта (СОПР) крыс культурой *S. aureus* (концентрация $1,5 \cdot 10^8$ клеток/мл 0,5 по McFarland), который был выделен от здорового ребёнка, в виде аппликации на десну.

На третьем этапе экспериментальных животных разделили на 5 групп по 30 особей в каждой. 1 группа (контрольная) – без лечения, 2-5 группы – лечение культурами лактобацилл: 2 (опытная №1) – *L. fermentum* 11 зв., 3 (опытная №2) – *L. fermentum* 2 п. рта, 4 (опытная №3) – *L. rhamnosus* 24 д. ст., 5 (опытная №4) – комбинация всех трёх культур лактобацилл. Третий этап (начиная с пятых суток эксперимента) – лечение бактериального стоматита путём обработки 2 раза в день в течение 7 дней СОПР опытных крыс соответствующими культурами лактобацилл (концентрация $1,5 \cdot 10^8$ клеток/мл по McFarland) и комбинацией всех трёх культур лактобацилл. Данные штаммы лактобацилл изолированы из ротовой полости здоро-

вых людей и способны к синтезу антибиотикоподобных веществ и органических кислот, чувствительны практически ко всем антимикробным препаратам.

Для микробиологического исследования у всех животных брали мазки со слизистой оболочки десны до применения УК (интактные крысы), на 4 сутки использования УК, спустя сутки после обработки штаммом *S. aureus*, на 1, 4 и 7 сутки лечения культурами лактобацилл. Посевы производили на питательные среды: Эндо, желточно-солевой и кровяной агар («HiMedia») и инкубировали в аэробных и анаэробных условиях при температуре 37 °С в течение 18-24 ч. [6]. Морфологические и тинкториальные свойства микроорганизмов изучали на программно-аппаратном комплексе Диаморф Цито (Россия).

На 1, 3, 5, 6, 9 и 12 день эксперимента для гистологического исследования под наркозом «Zoletil 100» (Virbac, Франция) в дозировке 8 мг/кг осуществляли забор биоптатов (десна), затем животные выводились из эксперимента под воздействием передозировки паров хлороформа.

Результаты и обсуждение

Моделирование стафилококкового стоматита осуществляли на базе травматического стоматита, так как у здоровых крыс *S. aureus* входит в состав микробиоты слизистой оболочки ротовой полости, участвуя в «защитном барьере» от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Однако, «здоровое» носительство до определённого момента не представляет опасности для организма-хозяина, но при сочетании ряда факторов УПМ способны становиться патогенными и транслоцироваться со слизистых оболочек во внутреннюю среду макроорганизма, вызывая развитие инфекционных заболеваний, иногда очень тяжёлых. К основным «факторам риска», которые взаимосвязаны между собой, относятся дисбиотические изменения микробиоты (*S. aureus* нередко сами являются одной из причин первоначальных дисбиотических изменений), наличие патогенных свойств у условно-патогенных бактерий и в тоже время ослабление защитных механизмов организма-хозяина.

До начала эксперимента у всех животных были осмотрены слизистые оболочки органов полости рта. Слизистые бледно-розового цвета, влажные, не кровоточат, признаков воспаления или патологических изменений не обнаружено. На гистологических микропрепаратах слизистой оболочки десны интактных крыс картина соответствует норме: многослойный эпителий не имеет признаков воспаления, в собственной пластинке слизистой определяются отдельные плазмоциты, лимфоциты, макрофаги.

До эксперимента также проведён бактериологический анализ мазков, взятых со слизистой оболочки десны крыс. У интактных животных в большинстве случаев изолировались следующие микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.* Реже и в меньшем количестве встречались другие условно-патогенные бактерии, такие как *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* Частота встречаемости и количество *S. aureus* у интактных крыс составили 33 % и 0,7 lg КОЕ/мл соответственно.

На 4 сутки эксперимента (после трёхдневной обработки УК) при осмотре слизистой оболочки десны у всех животных выявлены выраженная гиперемия и отёк. Примерно у половины экспериментальных крыс обнаружили петехии и язвочки, у некоторых животных начали формироваться гнойные очаги. На гистологических препаратах — гипертрофия многослойного плоского эпителия, очаговая инфильтрация рыхлой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками, стаз крови в отдельных сосудах микроциркуляторного русла.

Распространённость *S. aureus* и количество незначительно возросли по сравнению с интактными животными (с 33 % до 50 %; с 0,7 до 0,8 lg КОЕ/мл). Частота встречаемости бактерий рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* составила более 95 %. Представители рода *Peptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Bacteroides*, изолированные у интактных крыс, после обработки УК не обнаружены. Выявлено, что в присутствии уксусной кислоты количество *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.* и семейства *Enterobacteriaceae* существенно возросло, а количество *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.* и *Enterococcus spp.* увеличилось незначительно.

Далее, для моделирования стафилококкового стоматита, на 4 сутки СОПР крыс однократно обработали штаммом *S. aureus*. На следующий день после обработки (5 сутки эксперимента) появились макро- и микроскопические признаки воспалительного процесса, свидетельствующие о развитии бактериального стоматита. При осмотре ротовой полости было выявлено характерное для всех животных усугубление воспалительного процесса слизистой оболочки десны: усиление гиперемии и отёка, появились гнойные очаги. В области нижних резцов у многих животных сформировался инфильтрат в виде валика с гнойными наложениями. На микропрепаратах обнаружено повреждение поверхностного эпителиального слоя, увеличение количества иммунокомпетентных клеток в подлежащей соединительной ткани.

Частота встречаемости *S. aureus* резко возросла с 50 до 100 %, а представителей рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, семейства *Enterobacteriaceae* и других УПМ наоборот снизилась. Выявлены вновь *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, которые не были изолированы после обработки УК. Количество *S. aureus* возросло с 0,8 до 3 lg КОЕ/мл. Количество остальных бактерий уменьшилось в среднем на 1,5 – 2 lg КОЕ/мл. Представители родов *Peptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Bacteroides* появились в малом количестве.

Лечение стафилококкового стоматита проводили культурами лактобацилл с высоким пробиотическим потенциалом и антагонистической активностью — *Lactobacillus 11 зв.*, *Lactobacillus 2 п. рта*, *Lactobacillus 24 д. ст.*, а также комбинацией всех трёх культур лактобацилл (*Lactobacillus mix*). Обработывали СОПР крыс опытных групп дважды в течение 7 дней (аппликации на десну).

На 6 сутки эксперимента (спустя сутки после обработки штаммами *Lactobacillus*) и до его окончания визуально отмечалось постепенное уменьшение отёка, инфильтрации собственной пластинки десны, количества и площади гнойных очагов СОПР крыс до их полного исчезновения. На гистологических микропрепаратах отмечалось восстановление поверхностного эпителиального слоя и нижележащих его слоёв, снижение количества нейтрофилов, плазмоцитов и макрофагов под базальной мембраной.

В контрольной группе и всех опытных группах со слизистой оболочки десны экспериментальных животных высевались *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Peptococcus spp.* Частота встречаемости *S. aureus* снизилась со 100 % и колебалась от 40 до 83 %. Количественные показатели всех микроорганизмов, кроме *S. aureus*, незначительно изменились в ту или иную сторону. Количество *S. aureus* уменьшилось с 3 lg КОЕ/мл и варьировало от 0,9 до 1,5 lg КОЕ/мл.

На 4 сутки лечения анализ микробиоты СОПР показал, что в контрольной и почти во всех опытных группах присутствуют все виды бактерий, которые были зафиксированы у интактных крыс. Количество всех микроорганизмов, кроме золотистого стафилококка, увеличилось. У крыс опытных групп №1 и №2 (обработывали культурами *Lactobacillus* 11 зв. и *Lactobacillus* 2 п. рта соответственно) *S. aureus* обнаружен не был. Распространённость *S. aureus* у животных опытных групп №3 (*Lactobacillus* 24 д. ст.) и №4 (*Lactobacillus* mix), составила по 50 %, количество — 0,9 и 1,2 lg КОЕ/мл. В контрольной группе (без лечения) встречаемость *S. aureus* достигала 80 %, количество — 3,3 lg КОЕ/мл.

На 7 сутки лечения (12 день эксперимента) *S. aureus* изолировался только у 16,66 % животных опытной группы №3, обрабатываемых *Lactobacillus* 24 д. ст., в количестве 0,2 lg КОЕ/мл. В контрольной группе частота встречаемости золотистого стафилококка — 60 %, количество — 2,4 lg КОЕ/мл.

Распространённость *Lactobacillus spp.* на СОПР у крыс всех опытных групп на протяжении 7 дней лечения штаммами лактобацилл составляла 100 %, то есть была выше, чем до опыта. Количественный показатель лактобацилл к 7 суткам лечения немного уменьшился с 2,9 до 2,7 lg КОЕ/мл, но был незначительно выше, чем у интактных животных. В контрольной группе частота встречаемости бактерий рода *Lactobacillus* на 8 и 12 день исследования составила 50 % и 57 % соответственно (в 2 раза меньше по сравнению с крысами опытных групп), до эксперимента данный показатель составлял 74 %. Количество лактобацилл в контрольной группе на протяжении 7 суток варьировало от 1,6 lg КОЕ/мл до 1,8 lg КОЕ/мл и было ниже этого значения у интактных крыс (2,1 lg КОЕ/мл).

Частота и количество УПМ быстрее восстанавливались до исходных значений в опытных группах под влиянием культур лактобацилл.

Заключение

В результате эксперимента было установлено, что у животных контрольной (без лечения) и опытных групп (лечение культурами *Lactobacillus spp.*) на 7 сутки

после комплексного воздействия УК и культурой *S. aureus* воспалительный процесс СОПР имел схожее течение. Однако у крыс контрольной группы клиническая картина воспаления была ярче и к 12 дню эксперимента у половины животных сохранились его признаки. На протяжении опыта происходило восстановление микробиоты слизистой оболочки ротовой полости крыс, но быстрее этот процесс происходил в экспериментальных группах под воздействием культур лактобацилл. На заключительном этапе эксперимента у 100 % животных опытных групп макро- или микро признаков воспаления СОПР зафиксировано не было.

Таким образом, штамм *S. aureus*, выделенный со слизистой оболочки зева здорового ребёнка, спровоцировал развитие стафилококкового стоматита у крыс, что доказано микробиологическими и гистологическими методами. Моделирование травматического, а затем бактериального стоматита в эксперименте на лабораторных животных позволило изучить в динамике изменения морфологических особенностей слизистой оболочки, а также спектра и количества микробиоты десны крыс. Показана эффективность коррекции стафилококкового стоматита у опытных животных культурами *L. fermentum* и *L. rhamnosus*, обладающими высоким пробиотическим потенциалом. После лечения культурами *Lactobacillus* золотистый стафилококк был обнаружен только в одной опытной группе у 16,66 % крыс, в контрольной группе — у 60 % животных, у интактных крыс — в 33 % случаев.

Литература/References

1. Изучение эффективности геля «Поликатан» при травматическом стоматите / Л. С. Мазанова, Т. А. Абакумова, А. А. Спасов [и др.]. — Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — № 4 (22). — С. 75-77.
2. Mazanova, L. S. Izuchenie effektivnosti gelya «Polikatan» pri travmaticheskom stomatite / L. S. Mazanova, T. A. Abakumova, A. A. Spasov. — Text : visual // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. — 2008. — № 4 (22). — S. 75-77.
3. Нассонов, А. Ю. Профилактика контактного стоматита при ортодонтическом лечении детей с бронхиальной астмой : специальность 14.01.14 «Стоматология» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Нассонов Александр Юрьевич. ; ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского. — Симферополь, 2016. — 188 с. — Текст : непосредственный.
4. Nassonov, A. YU. Profilaktika kontaktnogo stomatita pri ortodonticheskom lechenii detej s bronhial'noj astmoj : dis. ... kand. med. nauk: 14.01.14 / Nassonov Aleksandr YUr'evich. — FGAOU VO Krymskij federal'nyj universitet im. V. I. Vernadskogo. — Simferopol', 2016. — 188 s.
5. Акопова, Л. В. Клинико-биохимическая оценка эффективности местной терапии хронического рецидивирующего автозного стоматита : специальность 14.01.14 «Стоматология», 03.01.04 «Биохимия» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Акопова Люцина Вячеславовна ; ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет. — Краснодар, 2015. — 173 с. — Текст : непосредственный.
6. Akopova, L. V. Kliniko-biohimicheskaya ocenka effektivnosti mestnoj terapii hronicheskogo recidiviruyushchego avtoznogo stomatita : dis. ... kand. med. nauk: 14.01.14, 03.01.04 / Akopova Lyucina Vyacheslavovna. — GOU VPO Kubanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. — Krasnodar, 2015. — 173 s.
7. Зверев, А. Ф. Характеристика *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей, и разработка способа их санации : специальность 03.02.03 «Микробиология»

- : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Зверев Александр Фёдорович ; ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Оренбург, 2013. — 24 с. — Библиогр.: с. 23. — Место защиты : Оренбургская государственная медицинская академия. — Текст : непосредственный.
8. Zverev, A. F. Harakteristika Staphylococcus aureus, vydelennyh ot bakterionositelej, i razrabotka sposoba ih sanacii : avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 03.02.03 / Zverev Aleksandr Fyodorovich. — GBOU VPO Orenburgskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya. — Orenburg, 2013. — 24 s.
 9. Червинец, Ю. В. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта : специальность 03.02.03 «Микробиология» : дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Червинец Юлия Вячеславовна ; ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия. — Тверь, 2012. — 364 с. — Текст : непосредственный.
 10. CHervinec, YU. V. Simbioticheskie vzaimootnosheniya laktobacill i mikroorganizmov zheludochno-kishechnogo trakta : dis. ... d-ra med. nauk: 03.02.03 / CHervinec YUliya Vyacheslavovna. — GBOU VPO Tverskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya. — Tver', 2012. — 364 s.
 11. Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А. А. Воробьев. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2015. — 704 с. — ISBN 978-5-8948-18955. — URL:<https://www.medlib.ru/library/library/books/2744> (дата обращения: 24.08.2022). — Текст : электронный.
 12. Vorob'ev, A. A. Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya / A. A. Vorob'ev. — Moskva : Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2015. — 704 s. — ISBN 978-5-8948-18955. — URL:<https://www.medlib.ru/library/library/books/2744>

Ганина Екатерина Борисовна (контактное лицо) — старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Миздрова России, (4822) 34-30-18, gist.tgmu@mail.ru

Т.Г.Глушкова, И.В.Титова, Г.В.Шумихина, Ю.Б.Корепанова, А.Ю.Осетрова

Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Удмуртская республика, г.Ижевск

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ВОЗРАСТНОЙ МОРФОЛОГИИ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЭМБРИОЛОГИИ И ЦИТОЛОГИИ ФГБОУ ВО «ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

Учебный план ФГОС 3++ предполагает значительную свободу выбора дисциплин вузом в виде вариативной части образовательной программы. Возрастная морфология (для педиатрического факультета — детей, для лечебного факультета — пожилых и стариков) позволяет, на наш взгляд, дополнить создаваемую фундаментальными дисциплинами базу для дальнейшего успешного изучения клинических дисциплин по соответствующей специальности. Авторы исследовали интерес у студентов к введенным вариативным дисциплинам путем анкетирования.

Ключевые слова: *возрастная гистология, геронтологическая морфология, вариативная дисциплина.*

T.G.Glushkova, I.V.Titova, G.V.Shumikhina, Yu.B.Korepanova, A.Yu.Osetrova

Department of Histology, Embryology and Cytology of Izhevsk State Medical Academy

EXPERIENCE OF TEACHING AGE MORPHOLOGY AT THE DEPARTMENT OF HISTOLOGY, EMBRYOLOGY AND CYTOLOGY OF IZHEVSK STATE MEDICAL ACADEMY

The curriculum of the Federal State Educational Standard 3++ assumes considerable freedom of choice of disciplines by the university in the form of a variable part of the educational program. Age morphology (for the pediatric faculty — children, for the medical faculty — the elderly and the elderly) allows, in our opinion, to supplement the base created by fundamental disciplines for further successful study of clinical disciplines in the relevant specialty. The authors investigated the students' interest in the introduced variable disciplines by means of a questionnaire.

Keywords: *age histology, gerontological morphology, variable discipline*

Введение

Одна из самых важных целей которую преследует ФГОС ВО — повышение качества образования. В современных федеральных образовательных стандартах предусмотрен компетентностный подход. И если универсальные и общепрофессиональные компетенции четко прописаны в образовательных стандартах, то в соответствии с Федеральным законом от 29.12.2012 N 273-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «Об образовании в Российской Федерации» формирование требований федеральных государственных образовательных стандартов профессионального образования к результатам освоения основных образовательных программ профессионального образования в части профессиональных компетенций осуществляется на основе соответствующих профессиональных стандартов. Компетентностный подход способствует систематизации образования, комплексной оценке его результатов, упрощает мониторинг освоения полученных обучающимися компетенций, расширяет возможности образовательной организации в спектре вводимых в учеб-

ный план дисциплин. Актуализированный ФГОС ВО (3++) предполагает еще более значительную долю вариативных дисциплин, которые могут быть введены в учебный план для достижения максимально высокого результата в области качества знаний, умений и навыков выпускников данного вуза.

Цель исследования

Оценить интерес у студентов к введенным в учебный план вариативным дисциплинам; проанализировать эффективность данных вариативных дисциплин для изучения последующих предметов.

Материал и методы исследования

Среди студентов старших курсов педиатрического и лечебного факультетов было проведено анкетирование, позволяющее оценить полезность полученной информации на данных дисциплинах при изучении клинических курсов. На педиатрическом факультете было протестировано 213 студентов 5 и 6 курсов.

Результаты и обсуждение

Для формирования компетенций, основанных на требованиях профессиональных стандартов врача-педиатра участкового (от 27.03.2017г. №306н) и врача-лечебника (врача-терапевта участкового) (от 21.03.2017г. №293н): знания анатомо-физиологических и возрастно-половых особенностей человека, на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Ижевской государственной медицинской академии были созданы вариативные курсы «Возрастная гистология» для студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия» и «Геронтологические особенности органов и систем» — для специальности «Лечебное дело».

Введенные вариативные дисциплины позволяют сформировать понимание нормальной изменчивости тканей и органов в возрастном аспекте, относительно понятия морфологической нормы, укрепить и расширить, создаваемый совместно с такими базовыми дисциплинами как «Анатомия человека» и «Гистология, эмбриология и цитология» фундамент для последующего изучения клинических предметов. Дисциплины преподаются в первом семестре 2-го курса, параллельно с частной гистологией, что позволяет модульно разобрать микроскопическое строение каждого органа: на гистологии — общее строение, на вариативной дисциплине — особенности возрастной морфологии. Учебно-методические комплексы каждой из дисциплин включают рабочую программу, фонд оценочных средств, методические разработки к лабораторным занятиям для студентов, методические разработки к лабораторным занятиям для преподавателя, учебно-методическое пособие, а также богатый арсенал микропрепаратов органов человека различного возраста. Для дисциплины «Возрастная гистология» силами кафедры создан набор гистологических препаратов органов детей разных возрастов от новорожденного до 18 лет, для дисциплины «Геронтологические особенности органов и систем» — пожилых людей и стариков.

При подготовке к преподаванию нового курса, несомненно, встает вопрос о методическом оснащении, литературных источниках, которые можно было бы использовать для подготовки к занятиям и студентам и преподавателям. Посколь-

ку дисциплины относятся к вариативной части ООП, то централизованно рекомендуемых учебников и других готовых материалов нет и быть не может. Коллектив кафедры провел огромную работу по сбору материала в области возрастной морфологии, переработке и изложению на доступном для студентов младших курсов языке. Таким образом, было создано два уникальных учебно-методических пособия с идентичными преподаваемым дисциплинам названиями (1,2), богато иллюстрированных фотографиями с препаратов, демонстрирующих возрастные особенности тканей и органов человека. Студенты проявляют большой интерес к вариативным дисциплинам «Возрастная гистология» и «Геронтологические особенности органов и систем», поскольку еще находясь на втором курсе, не изучая пока клинические дисциплины, уже могут соприкоснуться с материалом, который им поможет в будущей практике врача. Мотивируя студента и вызывая интерес, авторы пособий постарались связывать возрастные особенности с особенностями развития и течения патологических процессов у людей разного возраста. Например, особенности формирования патологий в связи с незрелостью некоторых тканей и органов у детей или возрастных заболеваний у пожилых и стариков. Для закрепления изученного материала создан набор ситуационных задач по каждой из дидактических единиц дисциплин. Решая, предложенные в фонде оценочных средств дисциплин ситуационные задачи, студенты уже могут попрактиковать применение полученных знаний в их решении, поразмышлять, предполагать, строить логические цепочки и заключения.

Примеры ситуационных задач:

1. Из фонда оценочных средств дисциплины «Геронтологические особенности органов и систем» для специальности «Лечебное дело»: фрагмент какого органа представлен на фотографии? Аргументируйте свой вывод. Какие особенности указывают, что это орган пожилого мужчины? (на фото к заданию демонстрируется простата пожилого человека).
2. Из фонда оценочных средств дисциплины «Возрастная гистология» для специальности «Педиатрия»: при анализе крови в лейкоцитарной формуле здорового человека обнаружено 25 % нейтрофилов и 65 % лимфоцитов. В каком возрастном периоде такое соотношение клеток является нормальным?

Заключение

Дисциплины «Возрастная гистология» для студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия» и «Геронтологические особенности органов и систем» для студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело» преподаются с 2013 года. Таким образом, накоплен достаточный опыт для оценки эффективности и востребованности курсов. 87 % студентов педиатрического факультета оценили знания, полученные на курсе «Возрастная гистология» как очень нужная, необходимая для изучения клинических дисциплин, 9 % как нужная, полезная для расширения клинического кругозора будущего врача, 4 % затруднились с ответом, (часть студентов этой группы переведены из других вузов, где нет аналогов дисциплины «Возрастная гистология»). Анализ проведенного тестирования на лечеб-

ном факультете показал, что из 315 проанкетированных студентов необходимой информацию считают 67 % студентов, 33 % — интересной, полезной. Важным показателем востребованности предложенных дисциплин, на наш взгляд, является обращение студентов к упомянутым учебно-методическим пособиям при прохождении ими клинических дисциплин, таких как пропедевтика детских болезней, госпитальная и факультетская педиатрия на педиатрическом факультете; внутренние болезни, профессиональные болезни и др. на лечебном факультете.

Литература

1. Возрастная гистология : учебное пособие / сост. Г. В. Шумихина, Т. Г. Глушкова, И. В. Титов [и др.] // Лань : электронно-библиотечная система. — Ижевск : ИГМА, 2016. — 80 с. — URL: <https://e.lanbook.com/book/142221> (дата_обращения: (14.08.2022)). — Текст : электронный.
2. Шумихина, Г. В. Геронтологические особенности органов и систем : учебное пособие / Г. Н. Шумихина, Т. Г. Глушкова, И. В. Титова ; под общ. ред. Г. В. Шумихиной. — Ижевск : ИГМА, 2014. — 74 с.- Текст : непосредственный.

Глушкова Татьяна Геннадьевна (контактное лицо) — доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО ИГМА, кандидат биологических наук, доцент, 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, ИГМА, +7 (3412) 65-82-69 (добавочный 1567), e-mail: glutg@mail.ru

П.Л. Гореликов

ФГБОУ ВО «Московская академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА им. К.И.Скрябина», Россия

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ НА УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ МАКРОЭРГОВ ГАНГЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Изучали содержание макроэргов методом распределительной тонкослойной хроматографии на силуфоловых пластинках, при полной и частичной обратимой депривации синапсов в паравертебральном краниальном шейном ганглии. Депривацию создавали разными дозами ганглиоблокатора. Содержание АТФ, АДФ и общее количество макроэргов изменялось прямо пропорционально увеличению численности заблокированных синапсов. Анализ динамики этих изменений указывают на то, что в паравертебральном ганглии обмен макроэргов обеспечивается активностью синапсов.

Ключевые слова: паравертебральный ганглий, аденилатные макроэрги, депривация синапсов

P. L. Gorelikov

Moscow Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Russia, Moscow

SYNAPTIC TRANSMISSION ACTIVITY INFLUENCE MACROERGS CONTENT PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM GANGLIA

Macroergs content was studied of the distributive thin-layer chromatography on silufole plates method, with complete and partial reverse synapses deprivation in the paravertebral cranial cervical ganglia. Deprivation was created by different ganglioblocker doses. ATP, ADP content and total quantity macroergs changed in direct proportion to the number of blocked synapses increase. Dynamics of these changes indicate that macroergs exchange in the paravertebral ganglion is provided by the synapses activity.

Keywords: paravertebral ganglion, adenylate macroergs, synapses deprivation

Введение

Синапсы в современных концепциях молекулярно-клеточной организации работы мозга рассматриваются не только в контексте кодирования и передачи информации, но и как самоорганизующаяся система, которая сама непосредственно управляет энергетической эффективностью и оптимизируют энергозатраты на клеточные процессы, обеспечивающие обмен информацией между нейронами. Во всяком случае такого рода положение справедливо относительно синапсов мозга [1–4].

Правомерно предполагать, что столь значимая функциональная роль синапсов в энергозависимых процессах мозга может быть экстраполирована на синапсы периферических отделов нервной системы, в частности на холинергические синапсы, роль которых в энергетическом обмене центров регуляции жизненно важных висцеральных функций, паравертебральных ганглиев [5]. до настоящего времени не изучена

Цель исследования

Определить в паравертебральном ганглии динамику содержания разных макроэргов в условиях полного и частичного блокирования синапсов.

Материал и методы

Объект исследования — паравертебральный краниальный шейный ганглий половозрелых кроликов породы шиншилла. Число $n=21$. Разную численность активных синапсов моделировали фармакологическим блокированием с помощью подкожного введения животным холинолитика димеколина в дозе 10 мг/кг которая вызывала частичное первоначальное блокирование небольшого числа синапсов и в дозе 50 мг/кг которая вызывала полное первоначальное блокирование всех синапсов [6]. Содержание макроэргов определяли в ганглиях в сроки максимального проявления блокады (через 1 час), ослабление блокады (через 3 часа) и после окончания блокирующего воздействия препарата (через 5 часов) после введения препарата в указанных дозах.

Все манипуляции с лабораторными животными проводили согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Животных выводили из эксперимента передозировкой золетила 15 мг/кг (Virbac, Франция).

Содержание макроэргов определяли одновременно в правом и левом ганглиях методом распределительной тонкослойной хроматографии на силуфоловых пластинках, с последующим количественным спектрофотометрическим определением разделенных нуклеотидов на спектрофотометре СФ-16 (фирма ЛОМО) в УФ диапазоне (260 нм). Анализировали по 4 пробы от каждого животного.

Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию U Вилкоксона — Манна — Уитни с $p < 0,05$. Линейную аппроксимацию данных проводили, рассчитывая коэффициент достоверности аппроксимации R^2 по программе «Microsoft Excel 97».

Результаты и обсуждение

Первоначальное блокирование синапсов через 1 час после введения препарата, когда оказывалась заблокированной максимально возможное число синаптических рецепторов сопровождалось существенным снижением макроэргов ($p < 0,05$). В динамике этих изменений отмечалась закономерная зависимость от числа присутствующих в ганглии активных синаптических рецепторов (степени применённого блокирующего воздействия). Содержание АТФ, АДФ и общее количество макроэргов изменялось прямо пропорционально увеличению численности заблокированных синапсов ($R^2 > 0,95$).

При частичной синаптической блокаде содержание АТФ уменьшалось на 53 %, АДФ на 33 %, при полной — содержание АТФ уменьшалось на 93 %, АДФ — на 65 %. Общее количество макроэргов уменьшалось ($p < 0,05$) — почти в 2 раза при частичной синаптической блокаде и в 4,5 раза при полной блокаде. В сроки ослабления (через 3 часа) и окончания (через 5 часов) блокады синапсов вместе с увеличением активных синапсов содержание аденилатных макроэргов закономерно увеличивалось.

К моменту окончания блокады (через 5 часов) восстанавливалась ($p > 0,05$) после применения частичного и полного блокирования синапсов только суммарное количество макроэргов, содержание АТФ к этому сроку нормализовалась только после

окончания частичного блокирования синапсов ($p > 0,05$), тогда как после прекращения полной блокады содержание АТФ еще оставалась значительно ниже ($p < 0,05$) контрольного уровня (на 41,5 %). Полного количественного восстановления АДФ не происходило ($p < 0,05$), хотя содержание этого макроэрга к моменту окончания блокирующего воздействия оказывалось ненамного ниже контрольных показателей (на 15 % после частичной, и на 12,5 % после применения полной блокады). Примечательно что, динамика восполнения дефицита всех аденилатов, равно как и их суммарного количества, снова возрастала прямо пропорционально (для всех указанных показателей $R^2 > 0,95$).

Заключение

Таким образом дефицит активных синапсов в паравертебральной ганглии вызывал дефицит аденилатных макроэргов, количество которых снижалось больше чем на половину относительно контрольного уровня. Динамика отмеченных изменений прямо пропорционально была связана с изменениями в соотношении заблокированных и остающимися свободными синаптическими рецепторами. При постепенном снятии блокады последовательное увеличение активных рецепторов приводило к такому же последовательному прямо пропорциональному увеличению в содержании аденилатных макроэргов.

Полученные результаты указывают на то, что в паравертебральной ганглии обмен макроэргов находится под прямым контролем синаптической передачи. Наши данные подтверждают предположения, что синапсы паравертебральных ганглиев выполняют такую же функциональную роль в энергетических процессах, что и синапсы ЦНС [1, 2].

Литература

1. Ashrafi, G. Glucose metabolism in nerve terminals / G. Ashrafi, TA. Ryan. — doi: 10.1016/j.conb.2017.03.007. — Text : electronic // Curr Opin Neurobiol. — 2017. — № 45. — P. 156-161.
2. Jackman, SL The Mechanisms and Functions of Synaptic Facilitation / SL Jackman, WG Regehr. — doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.047. — Text : electronic // Neuron. — 2017. — Vol. 94, № 3. — P. 447-464.
3. Li, S. Energy matters: presynaptic metabolism and the maintenance of synaptic transmission / S. Li, ZH. Sheng. — doi: 10.1038/s41583-021-00535-8. — Text : electronic // Nat Rev Neurosci. — 2022. — № 1. — P. 4-22.
4. Wang, B. A theory of synaptic transmission / B. Wang, OK. Dudko. — doi: 10.7554/eLife.73585. — Text : electronic // Elife. — 2021.
5. The role of the paravertebral ganglia in human sympathetic neural discharge patterns / SA. Klassen, JK. Limberg, SE. Baker [et al.] — doi: 10.1113/JP276440. — Text : electronic // J Physiol. — 2018. — Vol. 596, № 18. — P. 4497-4510.
6. Frank, J. Dowd. Ganglion Blocking Agent. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry / Dowd Frank J., Johnson Barton S., Mariotti Angelo J. — 7-nd ed. Copyright © 2017 Elsevier P. 98-109.

Гореликов Петр Леонидович (контактное лицо) — доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии и гистологии животных ФГБОУ ВО «Московская академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА им. К.И.Скрябина», E-mail: petr_gorelikov@mail.ru , 8-926-827-76-94

О.П. Гундарова ¹, В.П. Федоров ², А.Н. Кварацхелия ¹

¹ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им.
Н.Н. Бурденко Минздрава РФ

²ФГБОУ ВО Воронежская государственная академия спорта Минспорта РФ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ МОЗЖЕЧКА НА МАЛЫЕ РАДИАЦИОННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

В экспериментах на крысах, подвергшихся гамма облучению в дозах до 1,0 Гр, исследованы изменения грушевидных нейронов мозжечка в зависимости от дозы и режима воздействия. Показано, что у контрольных и облученных животных на протяжении всего эксперимента, наблюдались ундулирующие изменения различных нейроморфологических показателей нервных клеток со стохастическими экстремумами в отдельных доза-временных интервалах. В ряде случаев изменения имели пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в тоже время еще и не являлись патологией. Хотя уровень значимости таких изменений колебался по отношению к возрастному контролю в функционально незначимых пределах, их наличие свидетельствовало о нестабильности структурно-функциональной организации грушевидных нейронов и напряженности функционирования. При этом на изменение ряда нейроморфологических показателей большее влияние оказывало г-облучение, чем время восстановительного периода, что свидетельствовало о достаточно высоком отклике нервных клеток на радиационное воздействие. С течением времени изменения грушевидных клеток репарировались и их показатели соответствовали возрастному контролю. Следует полагать, что с увеличением дозы радиационного воздействия, а также на фоне других вредных и опасных факторов, сопутствующих радиационным авариям, изменения нейронов приобретут более однонаправленный характер.

Ключевые слова: мозжечок, грушевидные нейроны, ионизирующее излучение, реакция нейронов на радиационное воздействие.

O.P.Gundarova ¹, V.P.Fedorov ², A.N.Kvaratskhelia ¹

¹Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko

²Voronezh State Academy of Sports

EXPERIMENTAL AND MATHEMATICAL MODELING OF CHANGES IN CEREBELLAR NEURONS UNDER RADIATION EXPOSURE

In experiments on rats exposed to gamma irradiation at doses up to 1.0 Gy, changes in piriform neurons of the cerebellum were studied depending on the dose and mode of exposure. It was shown that in the control and irradiated animals throughout the experiment, undulating changes were observed in various neuromorphological parameters of nerve cells with stochastic extrema in separate dose-time intervals. In a number of cases, the changes were of a borderline nature, when they were no longer the norm and at the same time were not yet a pathology. Although the level of significance of such changes fluctuated in relation to the age control within functionally insignificant limits, their presence testified to the instability of the structural and functional organization of piriform neurons and the intensity of functioning. At the same time, g-irradiation had a greater influence on the change in most neuromorphological parameters than the time of the recovery period, which indicated a rather high response of nerve cells to radiation exposure. Over time, the changes in pear-shaped cells were repaired

and their parameters corresponded to the age control. It should be assumed that with an increase in the dose of radiation exposure, as well as against the background of other harmful and dangerous factors associated with radiation accidents, changes in neurons will become more unidirectional.

Keywords: *cerebellum, pear-shaped neurons, ionizing radiation, response of neurons to radiation exposure.*

Введение

В достаточно многочисленных публикациях, посвященных изменениям в организме человека и животных под влиянием ионизирующего излучения в малых дозах показано, что уже в ранние сроки после пребывания на радиоактивно загрязненной территории у ликвидаторов радиационной аварии и у пострадавшего населения начинают формироваться пограничные психоневрологические расстройства, приводящие к нарушению работоспособности, психоневрологическим заболеваниям и ранней инвалидизации [1, 3, 4, 10]. Причем психоневрологические нарушения у пострадавшего контингента при ликвидации последствий Чернобыльской сохраняются на протяжении всей последующей жизни [2, 7, 9]. Высокая социальная значимость пограничных нарушений функционирования нервной системы обуславливает необходимость выявления соответствующих нейроморфологических эквивалентов. Однако исследование изменений в головном мозге, индуцированных ионизирующим излучением, в эксперименте с участием человека в принципе невозможно, а имеющиеся единичные случаи его аварийного переоблучения обычно отягощены целым каскадом вторичных изменений, связанных с патогенезом лучевой болезни, лечебными и диагностическими процедурами, психоэмоциональным состоянием пострадавшего и др. [4, 6, 7, 11]. В связи с этим изменения в головном мозге исследуют в экспериментах на животных где есть возможность исключить большинство сопутствующих факторов присущих радиационным авариям, а также использовать методики, которые нельзя применить к человеку [5, 6, 12, 13]. Исследования этого направления выявили достаточно высокую структурно-функциональную реактивность нейронов различных отделов головного мозга и в тоже время их высокую пластичность и резистентность по отношению к радиационному фактору. Среди нейронной популяции как функционально различных отделов головного мозга преобладали структурные изменения, отражающие полиморфизм функционального состояния нейронов (покой, возбуждение, торможение), но в ряде случаев изменения приобретали пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в тоже время еще и не являлись патологией. Большинство изменений нервных клеток колебались вокруг показателей соответствующего возрастного контроля в незначительных пределах и лишь в отдельные доза-временные диапазоны их оценочные критерии приобретали статистически значимый характер [6, 8, 12]. Однако, используя классические нейроморфологические и статистические методики исследований, авторы не смогли однозначно оценить роль регламентированных радиационных воздействий в поражении нейронов головного мозга и развитии психоневрологических нарушений

так как пострадиационные эффекты зависели не только от дозы ионизирующего излучения, но и от времени, прошедшего после облучения.

Цель исследования

В экспериментах на крысах изучить изменения грушевидных нейронов мозжечка после общего η -облучения в зависимости от дозы воздействия и установить приоритет влияния среди воздействующих факторов (доза γ -облучения, время восстановления) на пострадиационные эффекты.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 180 белых беспородных крысах самцах в возрасте 4 мес., подвергнутых общему η -облучению в дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр. Фрагменты коры червя мозжечка (culmen) забирали с соблюдением правил биоэтики через сутки после воздействия и далее на протяжении всей жизни животных. После стандартных гистологических процедур обзорные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Нисслю крезилвиолетом. Суммарный белок в грушевидных клетках окрашивали по Бонхеугу, а нуклеиновые кислоты (цитоплазматическую и ядрышковую РНК, ядерную ДНК) — по методу S.K. Shea. На криостатных срезах выявляли активность основных дегидрогеназ (СДГ, ЛДГ и Γ -6-ФДГ) по общепринятым в гистохимии методикам. При анализе препаратов подсчитывали количество нервных клеток, находящихся в различном функциональном состоянии (покой — нормохромные), (возбуждение — светлые, гипохромные), (торможение — темные, гиперхромные), а также нейроны с признаками альтеративных изменений (пикноморфные и клеточные тени) в процентах от всей нейронной популяции [5, 6]. С помощью компьютерной программы «Image J» определяли морфометрические показатели основных структурных составляющих нервных клеток (цитоплазма, ядро, ядрышко) с последующим расчетом ядерно-цитоплазматического (ЯЦИ) и ядрышко-ядерного (ЯЯИ) индексов, а также определяли содержание в нейронах суммарного белка и нуклеиновых кислот. При анализе результатов измерений использовали параметрические методы статистики с вычислением средних и доверительных интервалов с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента для парного сравнения независимых выборок между группами). Для установления приоритета среди воздействующих факторов (доза η -облучения, время после облучения и совместное их воздействие) на динамику изменений грушевидных нейронов использовали регрессионный анализ. Математическую модель представляли в виде уравнения регрессии: $ОЦК = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3$, где ОЦК — оцениваемый критерий состояния нейрона, x — доза η -облучения; y — продолжительность восстановительного периода; xy — совместное влияния рассматриваемых факторов; x^2 , y^2 , x^3 , y^3 — нелинейное влияние воздействующих факторов; a_0 , a_1 , a_2 и т.д. — соответствующие коэффициенты регрессии при x , y , xy и x^2 , y^2 , x^3 , y^3 и т.д. В построенных математических моделях для коэффициентов регрессии использовали только статистически значимые показатели ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования на красках, подвергшихся однократному радиационному воздействию в дозах до 1,0 Гр, не выявили функционально значимых структурных изменений в грушевидных нейронах мозжечка (рис. 1).

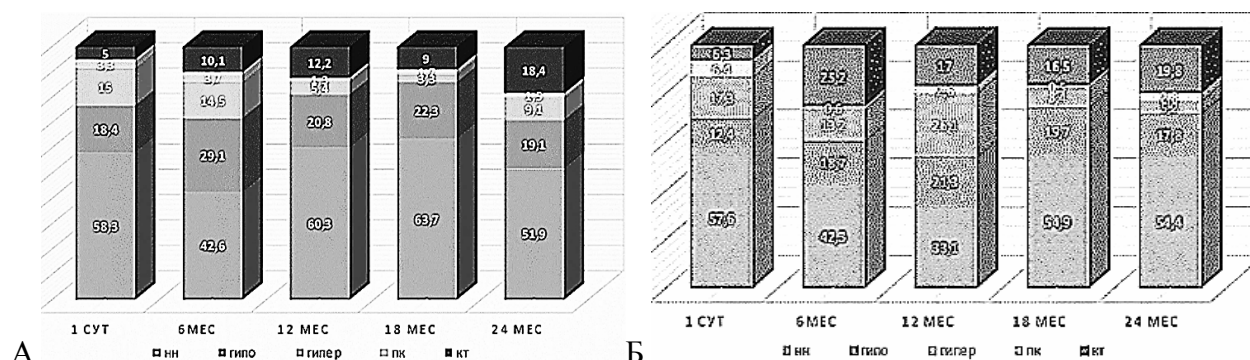


Рис. 1. Возрастная динамика соотношения различных типов грушевидных клеток мозжечка у контрольных животных (А) и облученных в дозе 1,0 Гр (Б). Примечание: по оси абсцисс — время наблюдения, по оси ординат — типы нейронов в % от общего количества нейронов.

В тоже время нервные клетки обладали не только неспецифической реактивностью, но и высокой пластичностью к рассматриваемому фактору. При этом наблюдались лишь стохастические нейроморфологические эффекты, которые обычно имели функциональный характер и незначительно отличались от возрастного контроля. Такие изменения в большинстве случаев обратимы, но в отдельные сроки пострadiационного периода видимо нарушали баланс между процессами возбуждения и торможения в нервной системе и вызывали нестабильность структурно-функциональной организации нейронов. В ряде случаев изменения имели выраженный пограничный характер, являющийся проявлением «срочной» ответной реакции нейронов на внешние воздействия (по старой терминологии это гистологическая адаптация), развивающейся по гипохромному или гиперхромному типам и отражающее промежуточное между вариантами биологической нормы и патологии морфофункциональное состояние нейронов. При пограничных состояниях изменения в нейронах уже не являлись нормой и в тоже время еще и не являлись патологией. Увеличение в пострadiационном периоде количества нейронов с альтеративными изменениями не приводили к значимому снижению количества нервных клеток на площади среза. Кроме того, нейроны с признаками альтерации встречались изолированно и не формировали очагов с органической патологией. Однонаправленные результаты получены и при исследовании структурных составляющих нейронов (перикарион, ядро, ядрышко), а также содержащихся в них белка, нуклеиновых кислот и основных окислительно-восстановительных ферментов [5, 6, 10]. Таким образом на основании традиционных методов исследования убедительных данных о патологических изменениях грушевидных нейронов мозжечка при рассмотренных режимах η -облучения не получено. Вместе с тем при радиационных воздействиях характер и выраженность изменений

нейронов зависит не только от дозы облучения и времени, прошедшего после облучения, но и от их совместного воздействия. Время, прошедшее после облучения, может значительно модифицировать радиационно-индуцированные эффекты так как нейроны головного мозга сами по себе с возрастом претерпевают значительные изменения. Эти изменения могут как нивелировать эффекты малых радиационных воздействий, так и усиливать их. В связи с этим определенным интересом представляет установление приоритета каждого из рассматриваемых факторов (доза облучения, время после облучения и совместное действие дозы облучения и прошедшего времени) в радиационном поражении нейронов головного мозга.

Регрессионный анализ показал, что в грушевидных нейронах коры мозжечка больший отклик на радиационный фактор наблюдается со стороны таких показателей как: нейроны с измененной функциональной активностью (гипохромные и гиперхромные), содержание белка в нейронах и размер ядер. Уравнения регрессии выглядят следующим образом:

$$\text{Гипохромные нейроны} = 0,79 - 0,586x + 0,194xy + 0,374x^2 - 0,11y^2; (r=0,17; R^2=0,41).$$

$$\text{Гиперхромные нейроны} = 0,3124 + 1,3241x + 0,5142y - 3,6812x^2 - 0,762y^2 + 2,534x^3; (r=0,36; R^2=0,60).$$

$$\text{Белок нейронов} = 0,757 - 1,26x - 0,55y - 0,175xy + 2,781x^2 + 1,561y^2 - 1,473^3 - 1,08y^3; (r=0,44; R^2=0,66).$$

$$\text{Размер ядер нейронов} = 0,742 - 0,954x + 0,427y + 2,083x^2 - 1,65y^2 - 1,25x^3 + 1,12y^3; (r=0,35; R^2=0,59).$$

На время, прошедшее после облучения больший отклик получен со стороны нормохромных и деструктивных нейронов, содержание цитоплазматической РНК и содержание ядерной ДНК. Уравнения регрессии имеют вид:

$$\text{Нормохромные нейроны} = 0,91 - 0,66x - 1,73y + 1,72x^2 + 4,049y^2 - 1,14x^3 - 2,37y^3; (r=0,497; R^2=0,705).$$

$$\text{Деструктивные нейроны} = 0,299 + 0,351x + 2,25y - 0,235x^2 - 5,377y^2 + 3,41y^3; (r=0,55; R^2=0,74).$$

$$\text{РНК цитоплазмы} = 0,9251 - 2,438y + 5,882y^2 - 3,746y^3; (r=0,55; R^2=0,74).$$

$$\text{ДНК ядер} = 0,872 - 0,179x - 1,994y + 4,97985y^2 + 0,14991x^3 - 3,241y^3, (r=0,55; R^2=0,74).$$

Для остальных исследованных нейроморфологических показателей отклик нейронов не получен как от дозы облучения, так и от времени пострадиационного периода.

Визуальная оценка динамики изменений нейроморфологических показателей грушевидных нейронов показана на примере их ядер (рис. 2).

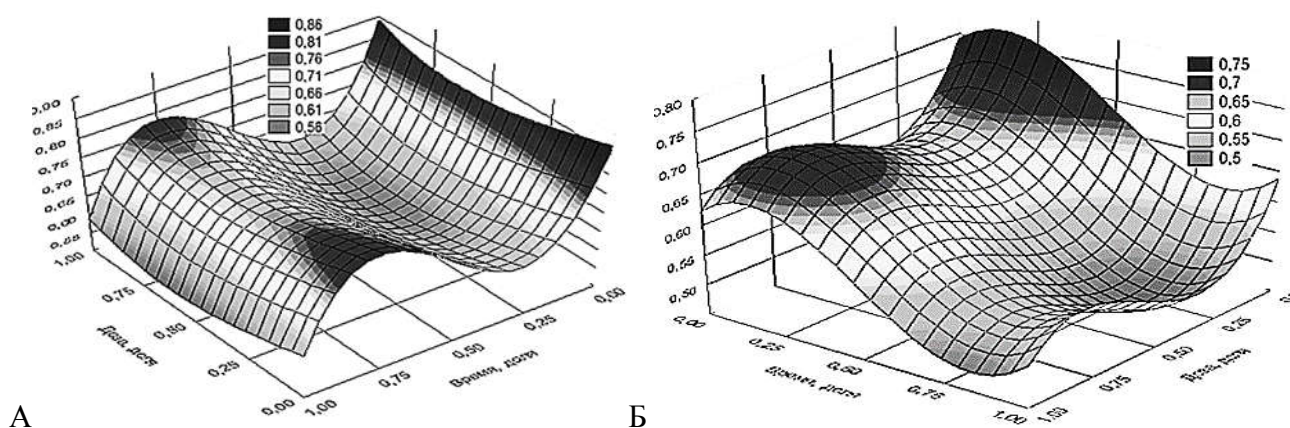


Рис. 2. График зависимости размера ядер грушевидных нейронов мозжечка (А) и содержания в них ДНК (Б) от дозы облучения и времени пострadiационного периода

Из графика 2А следует, что функция размера ядер имеет по два экстремума (минимум и максимум), на образование которых влияет как доза облучения, так и время пострadiационного периода. Содержание ДНК в ядрах нейронов также зависит от дозы облучения и от времени, прошедшего после воздействия. При этом время восстановления оказывает более сильное влияние на изменения содержания ядерной ДНК, чем доза облучения, т.к. абсолютные значения коэффициентов при аргументе времени выше значения коэффициентов при аргументе дозы облучения. Из графика (рис. 2Б) следует, что показатель содержания ДНК в ядрах грушевидных клеток имеет два экстремума (минимум и максимум), на образование которых влияет время пострadiационного периода. Доза облучения влияет на образование одного минимума содержания ядерной ДНК. В целом анализ функций уравнений регрессии свидетельствует о наличии достаточно выраженного отклика у ряда показателей состояния грушевидных нейронов при рассматриваемых дозах радиационного воздействия.

Заключение

У ликвидаторов последствий радиационной аварии на Чернобыльской АЭС и пострадавшего населения наблюдается значительный рост пограничных психических нарушений даже при регламентированных дозах облучения [1, 4, 7, 10, 14, 15]. Высокая медико-социальная значимость таких состояний и затруднениями у специалистов в их трактовке, лечении, связи с воздействующим фактором при дисквалификации и установлении инвалидности настоятельно требуется детальное исследования нейроморфологических эквивалентов нарушения деятельности головного мозга. Первые работы этого направления, выполненные с использованием классических нейроморфологических методик, не выявили структурно-функциональные корреляты нарушения деятельности мозга и не установили роль малых радиационных воздействий в патогенезе психических расстройств у пострадавших [5, 7, 10, 13]. Полученные морфологами данные противоречат как клиническим наблюдениям, так и экспериментальным данным физиологов. Использование методов системного анализа, в частности математического моделирования,

позволило изменить многолетние представления о высокой радиорезистентности нервной системы. Установлено, что результат морфологического исследования зависит не только от дозы облучения, но и от прошедшего после воздействия времени, а также совместно воздействию облучения и времени. Анализ функций уравнений регрессии свидетельствует, что радиационный фактор в рассматриваемых нами дозах вызывает отклик у большинства нейроморфологических показателей, однако выявляемые изменения со временем репарируются. Вместе с тем всегда остается в течение какого-то времени не репарируемая и, возможно, способная к накоплению часть повреждений. Кроме того, отмеченные флюктуации нейроморфологических показателей хотя и имеют стохастический характер, свидетельствуют о определенной нестабильности структурной организации нейронов и напряженности их функционирования. Вполне логично считать, что увеличение дозы гамма облучения приведет уже к стойким и не обратимым последствиям. В целом данное исследование подтвердило наши более ранние работы [5, 6, 10], показывающие отсутствие выраженных структурно-функциональных изменений в головном мозге при воздействии регламентированных доз ионизирующего излучения.

Литература

1. Асташова, А. Н. Радиационные риски в авиации. История и современность / А. Н. Асташова, В. П. Федоров, И. Б. Ушаков ; под ред. И. Б. Ушакова ; Военный учебно-научный центр военно-воздушных сил «Военно-воздушная академия имени профессора Н. Е. Жуковского и Ю. А. Гагарина» (Воронеж). — Воронеж : Научная книга, 2019. — 396 с. : ил. — Текст : непосредственный.
2. Буртовая, Е. Ю. Отдаленные психические расстройства у аварийно-облученного населения Южного Урала / Е. Ю. Буртовая, Т. Э. Кантина, Е. А. Литвинчук. — Текст : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2020. — Т. 65, № 4. — С. 22 — 28.
3. Гуськова, А. К. Радиация и мозг человека / А. К. Гуськова. — Текст : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2001. — Т. 46, № 5. — С. 47 — 55.
4. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий / О. П. Гундарова, В. П. Федоров, Р. В. Афанасьев, В. Г. Зуев ; Воронежская гос. мед. академия им. Н. И. Бурденко, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ. — Воронеж : Научная книга, 2012. — 232 с. : ил. — ISBN 978-5-4446-0057-3. — Текст : непосредственный.
5. Гундарова, О. П. Мозжечок и радиация: структурно-функциональные паттерны / О. П. Гундарова, В. П. Федоров, А. Г. Кварацхелия. — Москва : Научная книга., 2021. — 312 с. — Текст : непосредственный.
6. Ушаков, И. Б. Малые радиационные воздействия и мозг / И. Б. Ушаков, В. П. Федоров. — Воронеж : Научная книга, 2015. — 536 с. — Текст : непосредственный.
7. Ушаков, И. Б. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков / И. Б. Ушаков, В. П. Федоров. — Текст : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2018. — Т. 63, № 4. — С. 22-32.
8. Ушаков, И. Б. Радиационно-индуцированные изменения содержания ДНК и РНК в нейронах головного мозга / И. Б. Ушаков, В. П. Федоров. — Текст : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2021. — Т. 66, № 1. — С. 5-12.

9. Ушаков, И. Б. Радиационные риски вертолётчиков при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС : ранние и отдаленные нарушения здоровья / И. Б. Ушаков, В. П. Фёдоров. — Текст : непосредственный // Медицина катастроф. — 2021. — № 3. — С. 52 — 57.
10. Федоров, В. П. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии / В. П. Федоров, И. Б. Ушаков, Н. В. Федоров. — Саарбрюккен : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. — 390 с. — Текст : непосредственный.
11. Федоров, В. П. Моделирование радиocereбральных эффектов у авиационных специалистов при ликвидации последствий Чернобыльской аварии / В. П. Федоров, А. Н. Асташова. — Текст : непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2017. — Т. 59, № 3. — С. 149 — 150.
12. Федоров, В. П. Риск церебральных нарушений при малых радиационных воздействиях / В. П. Федоров. — Текст : непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2018. — Т. 63, № 3. — С. 111 — 113.
13. Федоров, В. П. Обоснование и разработка моделей для оценки церебральных последствий у летного состава после работ на радиоактивно загрязненной местности / В. П. Федоров, И. Б. Ушаков, А. Н. Асташова. — Текст : непосредственный // Современные противоречия и направления развития авиационной и космической медицины : материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы авиационной и космической медицины», посвященной 60-летию кафедры авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова / под ред. Б. Н. Котива. — Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2018. — С. 294 — 296.
14. Leggio, M. G. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage / M. G. Leggio, A. M. Tedesco, F. R. Chiricozzi. — Text : visual // Brain. — 2008. — V. 131, Pt 5. — P. 1332- — 1343.
15. Molinari, M. Cerebellar information processing and visuospatial functions / M. Molinari, M. G. Leggio. — Text : visual // Cerebellum. — 2007. — V. 6, № 3. — P. 214 — 220.

Кварацхелия Анна Гуладиевна (контактное лицо) — профессор кафедры анатомии Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, anna_kvag_83@mail.ru

М.С.Гусева^{1,2}, Н.А.Щелчкова^{1,2}, Р.Д. Лапшин¹, И.И.Белоусова¹, А.П.Баврина¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЫШЦ БЕДРА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИНДРОМА МИОФАСЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЙ У КРЫС

Целью исследования было определение адекватности и эффективности модифицированной модели миофасциальных триггерных точек с помощью морфологических методов для использования новых подходов к лечению миофасциального болевого синдрома (МФБС). МФБС моделировали у аутбредных крыс-самцов Wistar (возраст 4 месяца, массой 330-370 г, n=10) по модифицированному методу моделирования миофасциальных триггерных точек. Контролем служили интактные животные аналогичного возраста (n=10). Моделирование продолжалось на протяжении 8 недель: еженедельно производилась травма с последующей физической нагрузкой на беговой дорожке. Обнаруженные нами с помощью световой микроскопии морфологические признаки реакции латеральной широкой мышцы бедра на моделируемый фактор (МФБС) совпадают с данными других авторов. Таким образом, использованная нами модель миофасциальных триггерных точек у крыс является эффективной для изучения синдрома миофасциальных болей.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, триггерные точки, скелетные мышцы.

M.S.Guseva^{1,2}, N.A.Shchelchkova^{1,2}, R.D.Lapshin¹, I.I.Belousova¹, A.P. Bavrina¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

² National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod of the Russian Federation

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THIGH MUSCLES IN MODELING OF MYOFASCIAL PAIN SYNDROME IN RATS

The aim of the study was to determine the adequacy and effectiveness of the modified model of myofascial trigger points using morphological methods for use in further preclinical studies. Myofascial pain syndrome was modeled in outbred male Wistar rats (age 4 months, weight 330-370 g, n=10) using a modified method of modeling myofascial trigger points. Intact animals of similar age (n=10) served as controls. The simulation lasted for 8 weeks: an injury was performed weekly, followed by physical activity on a treadmill. Identified morphological signs of skeletal muscle tissue reaction to the modeled factor (MFBS) using light microscopy coincide with the data of other authors. Thus, the model of myofascial trigger points used by us in rats is effective for studying the myofascial pain syndrome.

Key words: myofascial pain syndrome, trigger points, skeletal muscles.

Введение

Для изучения новых подходов к лечению МФБС необходимо выявить особенности морфофункциональных характеристик ткани скелетной мускулатуры в зоне триггерных точек. Одним из эффективных инструментов в исследованиях патофизиологических механизмов миофасциальной боли является экспериментальное моде-

лирование на крысах. В литературе упоминается ряд методик, сочетающих удары тупым предметом по мышце и эксцентрические упражнения на беговой дорожке.

Цель исследования

Определить эффективность модифицированной модели миофасциальных триггерных точек с помощью морфологических методов.

Материал и методы

Миофасциальный болевой синдром моделировали у аутбредных крыс-самцов Wistar (n=10) по Huang, 2013 с модификациями [1]. Контролем служили интактные животные аналогичного возраста (n=10). После эвтаназии у животных брали латеральную широкую мышцу бедра для микроскопического исследования, контролем служила аналогичная мышца интактных животных. Пробоподготовку материала проводили по общепринятой методике. С парафиновых блоков получали срезы толщиной 7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, а также проводили окраску по Ван Гизону. Фотографирование микропрепаратов выполняли с помощью микроскопа DMLS фирмы Leica в интервале рабочих увеличений от 40 до 400.

Результаты и обсуждение

После моделирования МФБС пальпацией на месте ушиба было обнаружено наличие тугого мышечного тяжа. Морфологическое исследование данного участка показало, что наибольшее количество мионов в зоне травмы имело меньшую площадь поперечного сечения по сравнению с перифокальной областью и мионами контрольных животных (рис. 1 а). Выявлены волокна с центрально расположенными ядрами и волокна — мишени. На продольных срезах часто регистрировались мышечные волокна с зонами пересокращения миофибрилл (рис. 1 б), а на поперечном срезе чаще, чем у контрольных животных встречались волокна, имеющие округлую форму (рис. 1 в).

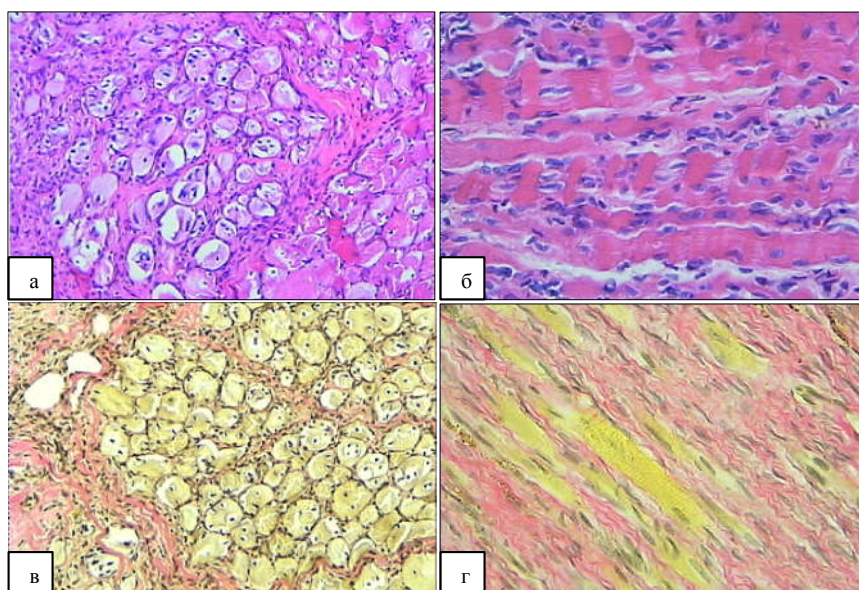


Рис. 1. Морфологические особенности латеральной широкой мышцы бедра крысы при моделировании синдрома миофасциальных болей. а, б — окраска гематоксилин и эозин; в, г — окраска по Ван Гизону. Ув.: а, в — 200; б, г — 400.

Также в перифокальной области наблюдалось появление структур, напоминающих мышечные трубочки и скопления мелких одноядерных клеток. Эти данные позволяют предполагать, что происходит процесс активации пролиферации миосателлитоцитов.

Заключение

Обнаруженные нами с помощью световой микроскопии морфологические признаки реакции скелетной мышечной ткани на моделируемый фактор (МФБС) подтверждают эффективность модели миофасциальных триггерных точек у крыс и является эффективной для изучения патогенеза синдрома миофасциальных болей.

Работа выполнена в рамках Государственного задания 121030100281-9 в ЕГИ-СУ НИОКТР.

Литература

1. Myoelectrical activity and muscle morphology in a rat model of myofascial trigger points induced by blunt trauma to the vastus medialis / Q. M. Huang, G. Ye, Z. Y. Zhao [et al.]. — *Text : visual // Acupunct Med.* — 2013. — 31 (1) : 65-73.

Гусева Мария Сергеевна, м.н.с отдела морфологии ЦНИЛ, 603104, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 70; gusevataria1@gmail.com, 89047958311

**Д.А.Десятириков, И.Н.Путалова, А.П.Сусло, С.Н.Широченко, А.А. Славнов,
О.В.Гриненко, Н.И.Сиденко**

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЮНОШЕЙ ГОРОДА ОМСКА С РАЗНОЙ ФОРМОЙ ЛИЦА И ГОЛОВЫ

Цель: проанализировать значения кефалометрических параметров у юношей города Омска с разной формой лица, головы и с учетом индекса массы тела для выявления индивидуально-типологических особенностей. Материалы и методы. Проведено морфометрическое исследование 70 юношей 18-20 лет, родившихся и проживающих на территории города Омска, принадлежащих к славянскому этносу. Проводили замеры следующих параметров: продольный диаметр головы, поперечный диаметр головы, скуловой диаметр, полная высота лица, рост тела, масса тела. Полученные результаты подвергали статистическому анализу. Результаты. Установили, что значения продольного ($p = 0,0000$) и поперечного ($p = 0,0004$) диаметров у юношей с разной формой головы различаются; значения полной высоты лица ($p = 0,0000$) и скулового диаметра ($p = 0,0000$) также имеют различия; поперечный ($p = 0,035$) и скуловой ($p = 0,0011$) диаметры отличаются лишь у юношей с различным индексом массы тела; значения массы тела различается ($p = 0,0204$) у юношей с разной формой лица. Заключение. У юношей города Омска значения кефалометрических параметров различны у лиц с разной формой лица и головы. Значение индекса массы тела оказывает влияние на форму лица.

Ключевые слова: *кефалометрия, масса тела, юноши Омска.*

**D.A.Devyatirikov, I.N.Putalova, A.P.Suslo, S.N.Shirochenko, A.A.Slavnov, O.V.Grinenko,
N. I.Sidenko**

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

INDIVIDUAL TYPOLOGICAL FEATURES OF THE KEFALOMETRIC PARAMETERS OF YOUNG MEN OF THE CITY OF OMSK WITH DIFFERENT FACE AND HEAD SHAPES

Objective: to analyze the values of kefalometric parameters in young men of the city of Omsk with different face shapes, heads and taking into account the body mass index to identify individual typological features. Materials and methods. A morphometric study of 70 young men 18-20 years old, born and living in the city of Omsk, belonging to the Slavic ethnic group, was conducted. Measurements of parameters such as the longitudinal diameter of the head, the transverse diameter of the head, the zygomatic diameter, the full height of the face, body height, body weight were carried out. The results were subjected to statistical processing. Results. It was found that longitudinal ($p = 0,0000$) and transverse ($p = 0,0004$) dimeters differed in young men with different head shapes; full face height ($p = 0,0000$) and zygomatic diameter ($p = 0,0000$) had significant differences; transverse ($p = 0,035$) and zygomatic ($p = 0,0011$) diameters differ in boys with different body mass index values; body weight in boys with different face shape significantly differs ($p = 0,0204$). Conclusion. The young men of the city of Omsk have different cephalometric parameters in persons with different face and head shapes. The value of the body mass index affects the shape of the face.

Keywords: *kefalometry, body weight, boys from city Omsk.*

Введение

Данные индивидуального и регионального кефалометрического обследования имеют не только большое теоретическое значение, но важны в работе врача–стоматолога [6, 9], поскольку морфометрические параметры лицевого отдела взаимосвязаны с формой прикуса [3, 5, 8]. Кроме того, распространённость различных вариантов нарушения окклюзии неоднородна у лиц с разной формой лица и головы [7]. Принимая во внимание высокую практическую значимость антропометрических параметров головы, а также данные о наличии выраженных региональных [1, 11] и этнических [2, 4, 10] особенностей, нами была поставлена цель.

Цель исследования

Проанализировать значения кефалометрических параметров у юношей города Омска с разной формой лица, головы с учетом индекса массы тела для выявления индивидуально-типологических особенностей.

Материал и методы

Проведено кефалометрическое исследование в случайной выборке, в которую вошли 70 юношей, в возрастной группе от 18 до 20 лет. Все обследованные принадлежали к славянскому этносу, родились и проживали в городе Омске, имели сохранные зубные ряды, без соматической патологии. У юношей измеряли следующие параметры: продольный диаметр головы (продольный D), поперечный диаметр головы (поперечный D), скуловой диаметр (скуловой D), высоту лица полную (ВЛп), а также рост тела (РТ) и массу тела (МТ). Полученные данные использовали для расчёта лицевого индекса (по Garson = $\frac{ВЛп \times \text{Скуловой } D}{Ч100}$), индекса Ретциуса (головного индекса = $\frac{\text{Поперечный } D \times \text{Продольный } D}{Ч100}$) и индекса массы тела ($ИМТ = \frac{МТ}{РТ^2}$). Статистический анализ данных проводили в программе Microsoft Excel 2019. Для результатов, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение (определяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова), рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку (SE); для данных, распределение которых было отличным от нормального, вычисляли медиану (Me), интерквартильный размах (25–й перцентиль – Q1; 75–й перцентиль – Q3). Оценку достоверности различий при множественном сравнении проводили с помощью непараметрического H–критерия Краскела–Уоллиса (различия считали значимыми при $p < 0,05$). Для сравнения по парам использовали U–критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (различия считали значимыми при $p < 0,016$). Наличие корреляционной связи устанавливали методом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

По результатам кефалометрического исследования у юношей города Омска значение продольного диаметра составило $19,78 \pm 0,11$ см; поперечного диаметра – $15,2 \pm 0,1$ см; скулового диаметра – $14,17 \pm 0,06$ см; полной высоты лица – $11,98 \pm 0,08$ см. Среднее значение индекса Ретциуса равно $77,03 \pm 0,65$, что соответствует мезокефалической форме головы. При этом доля мезокефалов среди обследованных юношей, выраженная в процентах, достигла 54 %, в то время как долихоке-

фалия и брахикефалия выявлены у 24 % и 22 % юношей соответственно. Среднее значение лицевого индекса по Garson равно $84,68 \pm 0,63$, что указывает на эурипрозо-пическую форму лица. В процентном соотношении юноши с эурипрозопической формой лица (50 %) также преобладали, мезопрозопию определяли у 31 %, а лептопрозопию — у 19 % обследованных юношей.

После этого оценивали значения продольного и поперечного диаметров головы у юношей города Омска с разной формой лица и головы. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Морфометрические данные головы у юношей 18–20 лет с разной формой головы и лица, см

Наименование параметра	Me	Перцентили		Me	Перцентили	
		Q1	Q3		Q1	Q3
Форма головы / лица	Брахикефалия			Эурипрозопия		
Продольный D	19	18,5	19,2	19,8	19,1	20,3
Поперечный D	15,6	15,3	16	15,5	15,3	15,6
Форма головы / лица	Мезокефалия			Мезопрозопия		
Продольный D	19,8	19,2	20	19,6	19	20,125
Поперечный D	15,1	15	15,5	15	14,475	15,1
Форма головы / лица	Долихокефалия			Лептопрозопия		
Продольный D	20,6	20	21	20	19	20,15
Поперечный D	15	14,1	15,3	15	14,45	15,6

При множественном сравнении показателей с помощью H–критерия Краскела-Уоллиса установлено, что значение продольного диаметра ($p = 0,0000$) имело различия у юношей с разной формой головы. При сравнении по парам путем использования непараметрического U-критерия Манна-Уитни (с поправкой Бонферрони) выявили, что значения продольного D имели различия у лиц с долихокефалией и мезокефалией ($p = 0,0007$), долихокефалией и брахикефалией ($p = 0,0000$), мезокефалией и брахикефалией ($p = 0,0002$). В то же время, у юношей с разной формой лица значения продольного диаметра существенно не различались ($p = 0,55$).

Значения поперечного диаметра различались у лиц с разной формой головы ($p = 0,0004$). Однако, сравнение по парам показало, что значимо отличаются значения поперечного диаметра у долихокефалов и брахикефалов ($p = 0,001$), у мезокефалов и брахикефалов ($p = 0,002$), в то время как у долихокефалов и мезокефалов ($p = 0,0355$) различий не выявили. Кроме того, значения поперечного D не имели отличий у юношей с разными формами лица ($p = 0,71$).

Таким образом, значения продольного диаметра у юношей при всех формах головы имели различия, а значения поперечного диаметра не различались у лиц с узкой и средней формами головы. При этом, вышеуказанные параметры не имели отличий у юношей с разной формой лица.

Оценивали значения полной высоты лица и скулового диаметра у юношей с разной формой лица и головы. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Морфометрические параметры лица у юношей 18–20 лет с разной формой головы и лица, см

Наименование параметра	Me	Перцентили		Me	Перцентили	
		Q1	Q3		Q1	Q3
Форма головы / лица	Брахикефалия			Эурипрозопия		
ВЛп	12	11,5	12,6	11,6	11,2	12
Скуловой D	14,5	14,1	14,9	14,5	14,1	14,9
Форма головы / лица	Мезокефалия			Мезопрозопия		
ВЛп	12	11,5	12,125	12	12	12,5
Скуловой D	14	13,75	14,5	14	13,5	14
Форма головы / лица	Долихокефалия			Лептопрозопия		
ВЛп	12	11,6	13	13	12,6	13,2
Скуловой D	14	13,55	14,5	14	13,8	14,2

Множественное сравнение показало, что значения полной высоты лица ($p = 0,0000$) и скулового диаметра ($p = 0,0000$) имели значимые различия (Н-критерий Краскела–Уоллиса). При сравнении по парам с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (с поправкой Бонферрони) нами установлено, что значение полной высоты лица различно при всех формах: у эурипрозопов и мезопрозопов ($p = 0,0007$), эурипрозопов и лептопрозопов ($p = 0,0000$), мезопрозопов и лептопрозопов ($p = 0,0033$). Однако, значение ВЛп существенно не отличалось при разных формах головы ($p = 0,9$).

Значения скулового диаметра имели отличия у лиц с эурипрозопической и лептопрозопической ($p = 0,0008$), с эурипрозопической и мезопрозопической ($p = 0,0000$) формами лица, но не отличались у юношей с мезопрозопией и лептопрозопией ($p = 0,8736$). Значения СД не различались у юношей с разными формами головы ($p = 0,73$).

Для оценки индекса массы тела проведено измерение роста тела (среднее значение которого составило $180,49 \pm 0,73$ см) и массы тела (среднее значение которой составило $77,28 \pm 1,65$ кг). ИМТ при этом имел значение $23,7 \pm 0,48$, что соответствует нормальному значению массы тела. При этом все обследованные были разделены на три группы: первая группа (4 человека) – ИМТ был меньше нормы (5 %); вторая группа (46 юношей) – ИМТ соответствовал значению нормы (66 %); третья группа (20 человек) – ИМТ больше нормы (29 %). Проведённый корреляционный анализ показал наличие прямой умеренной связи между значением индекса массы тела и значением поперечного D ($r_s = 0,3$, $p = 0,009954$), а также между ИМТ и значением скулового диаметра ($r_s = 0,38$, $p = 0,000977$). Связи между ИМТ и значениями продольного диаметра ($p = 0,91$) и полной вы-

соты лица ($p = 0,48$) не установлено. Поскольку индекс массы тела — это отношение массы тела к росту тела, нами проведён анализ, призванный выявить связь между кефалометрическими и соматометрическими показателями. Так, установлено наличие прямой умеренной связи между значением массы тела и такими параметрами, как поперечный ($r_s = 0,37$, $p = 0,001587$) и скуловой ($r_s = 0,45$, $p = 0,000062$) диаметры. Продольный диаметр ($p = 0,63$) и полная высота лица ($p = 0,8$) такой связи не имели. Значение роста тела коррелировало со скуловым диаметром ($r_s = 0,31$, $p = 0,008302$) и полной высотой лица ($r_s = 0,41$, $p = 0,000392$) — прямая умеренная связь. Между значениями РТ и поперечного D обнаружена прямая слабая связь ($r_s = 0,24$, $p = 0,042537$), а с продольным диаметром ($p = 0,1$) связи не установлено.

Проведено сравнение значений кефалометрических параметров у юношей с различными значениями индекса массы тела.

Таблица 3

Значения кефалометрических параметров у юношей города Омска с различными значениями индекса массы тела

Наименование параметра	ИМТ меньше нормы			ИМТ в значении нормы			ИМТ больше нормы		
	Me	Перцентили		Me	Перцентили		Me	Перцентили	
		Q1	Q3		Q1	Q3		Q1	Q3
Продольный D	19,5	19,3	20,05	20	19	20,1	19,7	19,1	20,45
Поперечный D	14,9	14,4	15,65	15,05	15	15,5	15,5	15,3	15,55
ВЛп	11,95	11,25	12,1	12	11,5	12,6	12	11,5	12
Скуловой D	13,3	12,5	14,25	14	13,8	14,4	14,5	14,3	14,8

При множественном сравнении установили, что значения продольного диаметра ($p = 0,927$) и полной высоты лица ($p = 0,3075$) не имели отличий у юношей с разным значением ИМТ. В то же время, значения поперечного диаметра ($p = 0,035$) и скулового диаметра ($p = 0,0011$) различались. Так, значения поперечного D различались у юношей, индекс массы тела которых соответствовал норме (вторая группа) и был больше нормы (третья группа) ($p = 0,011$). Различий между первой и второй ($p = 0,7314$), а также первой и третьей ($p = 0,2087$) группами не выявили. Значения скулового диаметра отличались у юношей с нормальным и превышающем норму индексе массы тела ($p = 0,0006$). Вместе с тем, значения скулового D в группах, в которых ИМТ был меньше и соответствовал норме ($p = 0,1343$), и в группах, в которых ИМТ был меньше и больше нормы ($p = 0,0662$), не различались.

Корреляционный анализ показал наличие обратной слабой связи между значениями массы тела и лицевого индекса по Garson ($r_s = -0,27$, $p = 0,020507$). При множественном сравнении было выявлено, что масса тела у юношей с разной формой лица имеет различия ($p = 0,0204$). Сравнение по парам показало, что масса

тела отличается у эурипрозопов и лептопрозопов ($p = 0,0126$), где медианное значение данного показателя составило 81 кг (70,9; 93) и 70,2 кг (63; 80) соответственно. Различий в значении МТ у юношей с эурипрозопией и мезопрозопией ($p = 0,0504$), а также с мезопрозопической и лептопрозопической ($p = 0,3383$) формами лица выявить не удалось. При этом для мезопрозопов медианное значение МТ равно 74,5 кг (64,6; 82). Связи между массой тела и индексом Ретциуса не установлено ($p = 0,21$).

Заключение

Проведённое нами исследование показало, что кефалометрические параметры различаются при различных значениях лицевого и головного индексов, а также индекса массы тела. Так, значения полной высоты лица различаются при всех формах лица, т.е. является определяющим параметром для расчёта лицевого индекса по Garson, а продольный диаметр — для индекса Ретциуса. Параллельно нами установлено наличие связи между значениями скулового, поперечного диаметров и индексом массы тела: чем больше значение ИМТ превышает норму, тем больше становится значение указанных параметров. Кроме того, корреляционный анализ показал наличие связи между массой тела и лицевым индексом: увеличение массы тела, и, как следствие, индекса массы тела, ведёт к изменению формы лица. В пользу этого свидетельствует различная масса тела у юношей с разной формой лица. Таким образом, у юношей города Омска с эурипрозопической формой лица выявлена наименьшая высота лица, наибольший скуловой диаметр и значение массы тела, а наибольшая высота лица и наименьшая масса тела — у лептопрозопов. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что компоненты соматотипа накладывают отпечаток на значения данных кефалометрии и поэтому должны быть учтены при антропометрических исследованиях.

Литература

1. Галкина, Т. Н. Антропометрическое исследование студентов Пензенского государственного университета / Т. Н. Галкина, И. А. Морозов, И. Г. Белоклокова. — Текст : непосредственный // Вестник Пензенского государственного университета. — 2018. — № 3(23). — С. 23–33.
2. Гурьева, А. Б. Характеристика физического развития студентов молодежи Якутии / А. Б. Гурьева, В. А., Алексеева, П. Г. Петрова. — Текст : непосредственный // Вестник Северо-Восточного Федерального университета имени М. К. Аммосова. — 2019. — № 2(15). — С. 18–23.
3. Изменчивость кефалометрических параметров мужчин с ортогнатическим и прямым прикусами / С. Н. Шелудько, Л. В. Музурова, В. В. Коннов, М. В. Михеева. — Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 1. — С. 52–55.
4. Калмин, О. В. Антропометрические особенности российских и иностранных студентов медицинского института Пензенского государственного университета / О. В. Калмин, Т. Н. Галкина, Д. А. Лукьяненко. — Текст : непосредственный // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. — 2018. — № 4(48). — С. 51–61.
5. Корреляции кефалометрических параметров и морфологических параметров гнатостатических моделей челюстей мужчин, имеющих прямой прикус / Л. В. Музуро-

- ва, С. Н. Шелудько, М. В. Михеева, В. В. Коннов. — Текст : непосредственный // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 1. — С. 1384–1387.
6. Кузьменко, Е. В. Диагностическая значимость кефалометрического метода исследования в работе врача–стоматолога / Е. В. Кузьменко, А. К. Усович. — Текст : непосредственный // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. — 2014. — № 1(29). — С. 5–12.
 7. Кузьменко, Е. В. Особенности кефалометрических показателей у мужчин и женщин в возрасте 17–24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг / Е. В. Кузьменко. — Текст : непосредственный // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. — 2016. — № 6. — С. 84–91.
 8. Персонализированный подход в морфологической оценке кранио– и гнатометрических соотношений у людей с физиологическим прикусом постоянных зубов / Д. А. Доменюк, С. О. Иванюта, Б. Н. Давыдов, С. В. Дмитриенко. — Текст : непосредственный // *Медицинский алфавит*. — 2018. — № 3(24). — С. 18–25.
 9. Стратегия ортодонтического лечения у пациентов с ассиметрией зубных дуг в диагональном направлении с учётом краниофациальной морфологии / Т. С. Кочкорян, В. В. Шкарин, Д. А. Доменюк [и др.]. — Текст : непосредственный // *Медицинский алфавит*. — 2021. — № 2. — С. 56–63.
 10. Этнические особенности кефалометрических показателей у населения Восточной Сибири / В. Г. Николаев, Н. Н. Медведева, Т. М. Савенкова [и др.]. — Текст : непосредственный // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2015. — № 1. — С. 60–63.
 11. Этнические особенности соматометрических и кефалометрических параметров у мужчин Восточной Сибири / Р. Д. Юсупов, В. Г. Николаев, В. В. Алямовский [и др.]. — Текст : электронный // *Современные проблемы науки и образования*. — 2013. — № 2. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8872> (дата обращения: 07.09.2022).

Девятириков Дмитрий Алексеевич (контактное лицо) — ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ; адрес — 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20; служебный телефон — 8(3812) 275-371; e-mail: devjtirikov@mail.ru

С.В. Диндяев ¹, Д.В.Касаткин ², Ф.А. Ромашин ¹, Т.С.Пупышева ¹

¹ Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Иваново, Россия

² Урологический центр «Уромед», г. Иваново, Россия

СТРУКТУРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОБМЕНА ГИСТАМИНА В МЫШЕЧНОЙ ОБОЛОЧКЕ МАТКИ КРЫС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

В результате флуоресцентно-гистохимического исследования с применением ортофталевого альдегида изучено содержание гистамина в клеточных элементах мышечной оболочки тела матки крыс в течение беременности и послеродового периода. Наиболее высокое содержание гистамина в тучных клетках и гладких миоцитах миометрия матки крыс наблюдается перед родами и сразу после них. Установлена отрицательная корреляционная связь между количеством тучных клеток и содержанием в них гистамина. В течение до- и послеродового периодов изменениям уровня гистамина в тучных клетках и гладких миоцитах миометрия свойственна высокая положительная взаимосвязь.

Ключевые слова: миометрий, гистамин, тучные клетки, гладкие миоциты, беременность, послеродовый период.

S.V. Dindyaev ¹, D.V. Kasatkin ², F.A. Romashin ¹, T.S. Pupasheva ¹

¹ Department of Histology, Embryology, Cytology of FSBEI HE "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

² Urological centre "Uromed", Ivanovo, Russia

STRUCTURAL SUPPORT OF HISTAMINE METABOLISM IN MYOMETRIUM DURING PREGNANCY AND POSTNATAL PERIOD IN RATS

Histamine content in cellular elements of myometrium in rats during pregnancy and postnatal period was studied by fluorescence histochemical examination with orthophthalic aldehyde. The highest content of histamine in mast cells and in smooth myocytes of rat uterine myometrium was observed before the birth and immediately after it. Negative correlation of mast cells quantity and histamine content in them was determined. There was a high positive relationship during pre- and postnatal periods for histamine level alterations in mast cells and smooth myocytes of myometrium.

Key words: myometrium, histamine, mast cells, smooth myocytes, pregnancy, postpartum period.

Введение

Гистамин является одним из важнейших биогенных аминов, участвующих в регуляции гистофизиологических процессов в клетках, тканях и органах [4, 7, 8, 15]. Гистамин стимулирует сократимость гладких миоцитов, в том числе в матке, вызывает расширение просвета артериол и гемокапилляров [5].

Содержание гистамина в структурах матки зависит от уровня половых стероидных гормонов [11]. При этом сам гистамин участвует в пролиферации эпителиоцитов, стимулированной эстрогенами [15].

Во время беременности гистамин принимает активное участие в ремодулировании тканей матки, влияет на их энергетический и азотный обмен, адаптацию к

гипоксии, регулирует ангиогенез [13, 19], стимулирует метаболическое перепрограммирование клеток, приводящее к пролиферации и дифференцировке клеток матки [15]. Этими же исследователями отмечается, что только те клетки, которые способны адаптировать свой внутриклеточный метаболизм к условиям беременности, могут сохранить собственный гомеостаз и выжить.

Тучные клетки, являясь основным источником гистамина в тканях [12], принимают активное участие в сложных, четко скоординированных гистогенетических процессах ремодулирования и реконструкции тканей матки в течение полового цикла, беременности и послеродового периода [2, 14].

Несмотря на имеющиеся работы, отсутствуют конкретные данные о содержании гистамина в различных структурах миометрия и их рабочей кооперации в различные сроки беременности и послеродового периода.

Цель работы

Изучить содержание гистамина в тучных клетках и гладких миоцитах мышечной оболочки тела матки крыс в течение беременности и послеродового периода.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 125 беспородных самках крыс репродуктивного возраста стандартной массы, которые были распределены по 5 животных на следующие сроки эксперимента: 1, 4, 6, 7, 9, 10, 15, 16, 20, 21 дни беременности, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 15 дни после родов. Для исследования применялись нефиксированные срезы тела матки толщиной 20 мкм, полученные с помощью криостата. Из эксперимента животных выводили с помощью дислокации шейных позвонков. На проведение работы получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (протоколы № 4 от 06.05.2010 г., № 6 от 09.12.2015 г.). Исследование выполнено с соблюдением Хельсинской декларации (2000 г.) и приказа Минздрава России «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.).

Для флуоресцентно-гистохимического выявления тканевого гистамина полученные срезы обрабатывали по методу Кросса-Эвана-Роста [9] с помощью ортофталевого альдегида («MERCK-Schuchardt», Германия).

Препараты изучали с помощью микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ (объектив 90 мм., окуляр 7). Контроль обеспечивался инкубацией препаратов без ортофталевого альдегида. Зондом 0,1 фотометрической насадки ФМЭЛ-1А (выходное напряжение 2100В, ФЭУ-73) микроскопа определяли в условных единицах регистратора содержание гистамина в тучных клетках, зондом 0,5 — в гладких миоцитах миометрия.

После флуоресцентно-гистохимического исследования срезы окрашивали по методу Дезага [10] альциановым синим и сафранином для выявления мукополисахаридов в тучных клетках. С помощью стандартной окулярной квадратно-узловой сетки (при использовании окуляра $\times 7$ и объектива $\times 90$ мм. шаг сетки равен 1 мкм) определялась плотность распределения флуоресцирующих тучных клеток (ТКФ) и тучных клеток, выявляемых с помощью метода Дезага (ТКД). За одну вариацию статистического массива принималось количество клеток в 10 полях зрения, начиная с позитивного замера.

Результаты исследования и их обсуждение

Тучные клетки (ТК) на гистологических препаратах дифференцировались по интенсивной зеленовато-желтой флуоресценции гранул в их цитоплазме.

Во время беременности наибольшее количество тучных клеток, выявляемых как флуоресцентно-гистохимическим методом, так и окраской по Дезага, отмечается на 10-е сутки. При этом уровень гистамина в ТК в этот срок один из наиболее низких ($2,08 \pm 0,37$ усл. ед.). Постепенно снижаясь, количество ТК достигает минимальных значений к 21-м суткам. После родов их количество увеличивается и к 10-м суткам пуэрперия достигает максимальных значений (рис. 1).

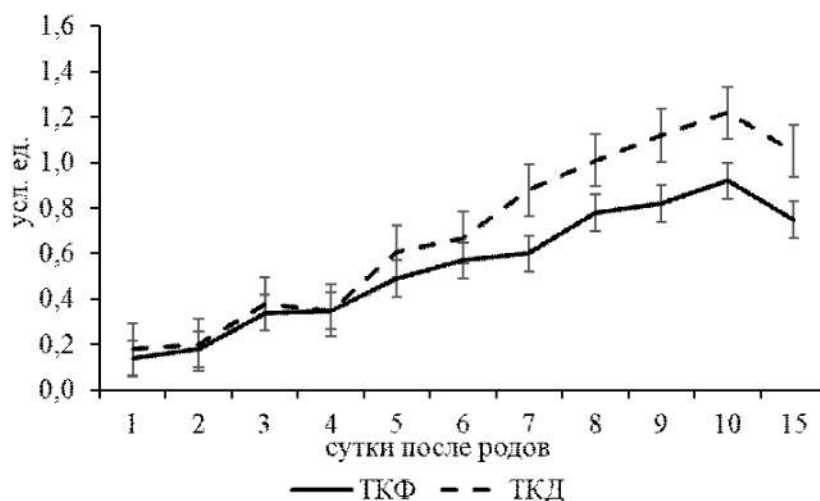


Рис. 1. Изменения в послеродовом периоде плотности тучных клеток в теле матки. ТКД — плотность пространственного распределения ТК при окраске альциановым синим и сафранином по методу Дезага, ТКФ — плотность пространственного распределения флуоресцирующих ТК

Самый высокий уровень гистамина в ТК мышечной оболочки тела матки выявляется в конце беременности и первые сутки послеродового периода (рис. 2). После родов отмечается увеличение содержания моноамина на фоне его плавного снижения 6–7-е сутки. Минимум показателя в теле приходится на 10-е сутки пуэрперия.

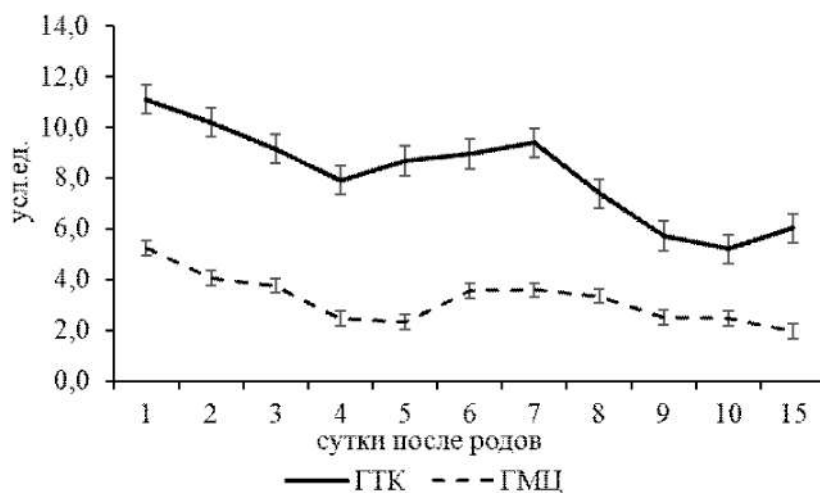


Рис. 2. Изменения в послеродовом периоде содержания гистамина в тучных клетках (ГТК) и гладких миоцитах (ГМЦ) мышечной оболочки тела матки крыс

Для показателей, оценивающих плотность ТК и содержание в них гистамина, характерна отрицательная взаимосвязь, как во время беременности, так и после родов ($R=-0,807-0,814$).

При выявлении тканевого гистамина гладкие миоциты мышечной оболочки матки имеют слабую зеленоватую флуоресценцию. Для изменений уровня гистамина в гладких миоцитах в течение послеродового периода характерна волнообразность. Наибольший уровень этого параметра отмечается в первые сутки (рис. 2).

Сразу после родов начинается снижение содержания гистамина с достижением минимальных показателей на 4–5-е сутки. В последующем наблюдаются еще один период увеличения этого показателя: на 6–8-е сутки ($p < 0,05$).

Наиболее низкое содержание гистамина в миоцитах миометрия наблюдается на 15-е сутки после родов.

Изменения в течение послеродового периода уровня гистамина в тучных клетках и гладких миоцитах по данным рангового корреляционного анализа Спирмена характеризуются высокой взаимосвязью ($R=0,818$).

Таким образом, наиболее высокое содержание гистамина в ТК нами выявлено перед родами и сразу после них. Лычкова А.Э. [6] отмечает их повышенную секреторную активность во время родов. В то же время необходимо отметить, что до настоящего времени роль тучных клеток в родовом процессе практически не изучена [3], рассматривается вопрос участия ТК в инициации родов [18]. Установлено их значение в регуляции тонуса сосудов и изменение свойств соединительной ткани матки перед родами [3, 16].

Физиологические эффекты гистамина зависят от рецептора, экспрессируемого каждым типом клеток в каждом физиологическом случае, при этом часто вызывая противоположное действие на различные типы клеток [15]. Это, несомненно, осложняет анализ и обсуждение экспериментальных результатов.

После образования гистамин связывается рабочими клетками, превращается в неактивную форму или разрушается ферментом диаминооксидазой или гистаминазой [1]. Отмечено, что при любом способе инактивации гистамина образуются активные формы кислорода, которые могут вызывать макромолекулярные повреждения и старение клеток, особенно если в их микроокружении мало молекул антиоксидантов [15]. Возможно, это способствует апоптозу миоцитов во время послеродовой инволюции матки.

Для поддержания органного и тканевого гомеостаза тучные клетки должны осуществлять взаимодействие со многими другими типами клеток [20]. Эти коммуникации могут быть как прямыми, так и посредством высвобождения различных медиаторов, в том числе гистамина [21].

Поддержание гистаминопосредованной аутокринной регуляции секреции тучных клеток является одним из ключевых факторов поддержания тканевого гомеостаза [17].

Заключение

Наиболее высокое содержание гистамина в тучных клетках миометрия матки крыс наблюдается перед родами и сразу после них. Для плотности пространственного распределения тучных клеток и содержания в них гистамина характерна отрицательная корреляционная связь. Высокая положительная взаимосвязь в течение до- и послеродового периодов свойственна изменениям уровня гистамина в тучных клетках и гладких миоцитах миометрия. По всей видимости, для гладкомышечных клеток миометрия именно ТК являются источником этого биоамина.

Литература

1. Грачев, В. И. Биохимическая регуляция функций организма / В. И. Грачев, И. О. Маринкин, Н. В. Суслонова. — Текст : непосредственный // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2019. — № 31. — С. 20-34.
2. Тучные клетки в системе биоаминового обеспечения матки / С. В. Диндяев, Ф. А. Ромашин, А. А. Урпинаев [и др.]. — Текст : непосредственный // Российский иммунологический журнал. — 2015. — Т. 9 (18), №1 (1). — С. 53-55.
3. Кириленко, В. П. Преобразования клеточного состава соединительной ткани шейки матки на протяжении беременности / В. П. Кириленко, Л. М. Небышинец, И. В. Зеленко. — Текст : непосредственный // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2021. — Т. 11, № 3. — С. 305-318.
4. Кучер, А. Н. Гены гистаминового метаболического пути и многофакторные заболевания человека / А. Н. Кучер, Н. А. Черевко. — Текст : непосредственный // Генетика. — 2018. — Т. 54, № 1. — С. 15-32.
5. Лусс, Л. В. Применение антигистаминных препаратов в клинической практике врача / Л. В. Лусс. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. 2014. № 8. С. 106109.
6. Лычкова, А. Э. Серотонинергическая регуляция эндокринной и мочеполовой систем / А. Э. Лычкова. — Москва : Издательство РАМН, 2014. — 467 с. — Текст : непосредственный.
7. Смирнова, С. С. Эозинофилы как возможные регуляторы уровня гистамина в печени крыс / С. С. Смирнова, Е. А. Григорьева, В. А. Голенкова. — Текст : непосредственный // Морфология в теории и практике : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 95-летию со дня рождения д-ра мед. наук, профессора Д.С. Гордон, (Чебоксары, 22 нояб. 2017 г.). — Чебоксары : Изд-во Чувашского ун-та, 2017. — Вып. 3. — С. 221-223.
8. Benly, P. Role of Histamine in Acute Inflammation / P. Benly. — Text : visual // J. Pharm. Sci. & Res. — 2015. — Vol. 7 (6). — P. 373–376.
9. Cross, S. W. D. A study of the methods available for the cytochemical localisation of histamine by fluorescence induced with o-phthalaldehyde or acetaldehyde / S.W. D. Cross, S.W.B. Ewen, F.W. D. Rost. — Text : visual // Histochem. J. — 1971. — Vol. 3. — P. 471–476.
10. Desaga, J. Die zytochemische Identifikation der Mastzellvorstufen bei der Ratte / J. Desaga, M. Parwaresch, S. Мüller-Hermelink. — Text : visual // Z. Zellforsch. — 1971. — Vol. 121, № 2. — P. 292–300.
11. Elieh, Ali Komi D. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: Cross talk and molecular mechanisms / Ali Komi D. Elieh, F. Shafaghat, G. Haidl. — Text : visual // Am. J. Reprod Immunol. — 2020. — Vol. 83 (5) : e13228.
12. Hallgren, J. Granule maturation in mast cells. Histamine in control / J. Hallgren, M. F. Gurish. — Text : visual // Eur. J. Immunol. — 2014. — Vol. 44. — P. 33-36.

13. Lopez-Garcia, C. Transcriptomic analysis of polyamine-related genes and polyamine levels in placenta, yolk sac and fetus during the second half of mouse pregnancy / C. Lopez-Garcia, A. J. Lopez-Contreras, A. Cremades [et al.]. — Text : visual // Placenta. — 2009. — Vol. 30 (3). — P. 241-249.
14. Maxovб, H. Mast cells—a new view of the old acquaintances / H. Maxovб, M. Vнzek. — Text : visual // Cas. Lek. Cesk. — 2010. — Vol. 149 (7). — P. 319-323.
15. Histamine, Metabolic Remodelling and Angiogenesis: A Systems Level Approach / A. A. Moya-Garcна, A. Pino-Engeles, F. Sбnchez-Jimйnez [et al.]. — <https://doi.org/10.3390/biom11030415>. — Text : electronic // Biomolecules. — 2021. — Vol. 11 (3). — P. 415.
16. Mast cell involvement in human cervical ripening / A. Norstrцm, N. Vucas Radulovic, M. Bullarbo, E. Ekerhovd. — doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.05.010. — Text : electronic // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2019. — Vol. 238. — P. 157-163.
17. Histamine-mediated autocrine signaling in mesenteric perilymphatic mast cells / S. Pal, O. Y. Gasheva, D. C. Zawieja [et al.]. — Text : visual // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2020. — Vol. 318 (3). — P. 590-604.
18. Immune cells and preterm labour: do invariant NKT cells hold the key? / S. F. Rinaldi, A. G. Rossi, P. T. K. Saunders, J. E. Norman. — Text : visual // Molecular Human Reproduction. — 2015. — Vol. 21 (4). — P. 309-312.
19. Soares, M. J. Hypoxia and placental development / M. J. Soares, K. Iqbal, K. Kozai. — Text : visual // Birth defects research. — 2017. — Vol. 109, №. 17. — P. 1309-1329.
20. The Multifaceted Roles of Mast Cells in Immune Homeostasis, Infections and Cancers / A. Sobiepanek, J. Kuryk, M. Garofalo [et al.]. — doi: 10.3390/ijms23042249. — Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. — 2022. — Vol. 23 (4). — P. 2249.
21. Sumpter, T. L. Cutaneous immune responses mediated by dendritic cells and mast cells / T. L. Sumpter, S. C. Balmert, D. H. Kaplan. — doi:10.1172/jci.insight.123947. — Text : electronic // JCI Insight. — 2019. — Vol. 4 (1).e123947.

Сергей Валерьевич Диндяев (контактное лицо), д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8, медицинская академия, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, тел. раб. +7(4932) 32-90-65, тел. моб. 8-910-698-68-43, E-m: dindyayev@mail.ru

С.А. Донсков, В.Г. Шестакова, И.Н. Кахлерова, М.М. Магомедова, В.П. Пихновский
Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕРБИЦИДА ГЛИФОСАТА НА СТРУКТУРУ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ КРЫС

Статья посвящена экспериментальному исследованию влияния глифосата на пищеварительную, выделительную системы и фертильность лабораторных крыс. Вещество проникало в организм с вегетативными побегами обработанной сныти обыкновенной (*Aegopydium podagraria*). Проводили макроскопическое динамическое наблюдение за животными. Осуществляли микроскопию и морфометрию внутренних органов контрольных животных и крыс опытных групп, получавших глифосат. Оценивали фертильность и состояние потомства сравниваемых групп. Исследование показало отсутствие достоверных данных о негативном влиянии глифосата.

Ключевые слова: глифосат, лабораторные животные, печень, почки, миокард, фертильность, гистологические препараты.

S.A.Donskov, V.G.Shestakova, I.N.Kahlerova, M.M.Magomedova, V.P.Pikhnovsky
Tver State Medical University

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF GLYPHOSATE HERBICIDE ON THE STRUCTURE OF INTERNAL ORGANS AND FERTILITY OF RATS

The article is devoted to an experimental study of the effect of glyphosate on the digestive, excretory systems and fertility of laboratory rats. The substance entered the body with vegetative shoots of treated common goutweed (*Aegopydium podagraria*). Conducted macroscopic dynamic observation of animals. Carried out microscopy and morphometry of the internal organs of control animals and rats of experimental groups treated with glyphosate. The fertility and condition of the offspring of the compared groups were assessed. The study showed no reliable data on the negative effects of glyphosate.

Key words: glyphosate, laboratory animals, liver, kidneys, myocardium, fertility, histological specimens.

Введение

Для увеличения экономической выгоды при производстве сельскохозяйственных культур широко используются средства химической защиты растений. Выявлено, что у рыб, животных и человека глифосат может вызывать заболевания почек, повреждение генетического аппарата клеток. Также имеются данные о хронических заболеваниях, которые могут быть вызваны данным гербицидом [1, 2]. Воздействие глифосата на растения заключается в блокировке ферментов, участвующих в биосинтезе белков и аминокислот [3, 4]. Одним из известных гербицидов является «Раундап», созданный на основе действующего вещества глифосата, применяемый в различных странах более 40 лет, однако в 2015 году глифосат отнесли к потенциально опасным канцерогенам [5].

Цель исследования

Изучить влияние глифосата на морфологию печени, почек и миокарда лабораторных животных и оценить его воздействие на фертильность.

Материал и методы

Проводили анализ источников литературы и интернет-ресурсов на наличие информации о токсических действиях глифосата — действующего вещества гербицида «Раундап». Был проведен эксперимент на базе лаборатории фундаментальных морфологических исследований кафедры гистологии и экспериментальной лаборатории Тверского ГМУ. Опыт проводился на 18 взрослых самках беспородных крыс, которые были разделены на 3 группы: контрольная (n=6), первая опытная (n=6) и вторая опытная (n=6). Самцы и самки каждой группы содержались в разных клетках. Всем исследуемым группам животных дополнительно к рациону питания добавляли свежесрезанные вегетативные побеги сныти обыкновенной (*Aegopydium podagraria*) — многолетнего травянистого растения, семейства зонтичные. Данное семейство растений было выбрано по причине частичной резистентности к глифосату. Контрольной группе добавляли в рацион необработанную сныть. Первой опытной группе добавляли сныть, обработанную за 12 часов до приема пищи, второй опытной группе растения обрабатывали гербицидом за 168 часов до приема пищи. В конце опыта (через 30 дней) лабораторные животные подвергались изучению на наличие отклонений в поведении с помощью лабиринтов: «Открытое поле», «крестообразный лабиринт», «чёрно-белое поле». По одной паре самцов и самок каждой опытной и контрольной групп объединялись по клеткам для скрещивания. Остальные особи выводились из эксперимента, осуществлялось взятие аутопсийного материала и изготовление гистологических препаратов по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином. Приготовление гистологических препаратов проводилось по стандартной методике. Отобранные образцы перед исследованием подвергали обработке в следующей последовательности: фиксация, промывка проточной водой, уплотнение образцов, изготовление срезов с помощью микротомы, окрашивание гематоксилином и эозином, заключение срезов под покровное стекло.

Гистологические препараты изучали и фотографировали с помощью микроскопа Olympus CX21 с камерой MC-10.

Результаты и обсуждение

Патологоанатомическое вскрытие и результаты гистологического анализа показали, что крысы, перенёвшие хроническую интоксикацию, не имели визуально значимых различий с крысами контрольной группы. Исследовались печень, почки и миокард животных.

Поведение лабораторных животных не выявило существенных отклонений от нормы. О поведении крыс можно судить по их активности в поле. В чёрно-белом ящике мы наблюдаем частоту переходов крысы из чёрного ящика в белый, и наоборот. Если изменения в поведении отсутствуют, то чаще всего крыса посещает белый ящик. В крестообразном лабиринте крысы обычно пассивно переходят из одного кармана в другой, но, если, например, ввести крысе анксиолитические препараты, она начнёт передвигаться по лабиринту активнее. В открытых полях по числу пересеченных квадратов по периметру и по числу заглядываний в отверстия, определяется ориентировочная-исследовательская реакция крыс. Такого вида лабиринты чаще всего используются для определения тревожности крыс.

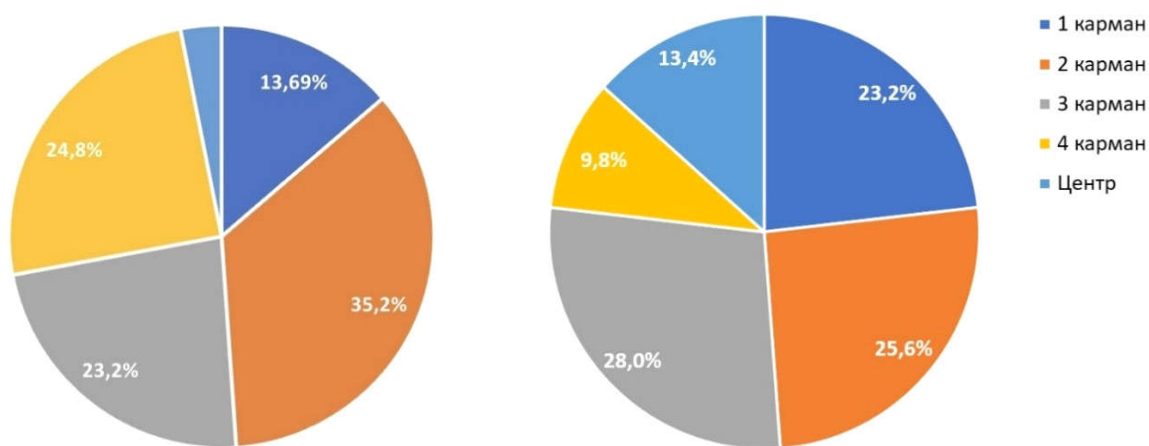


Рис. 1. Поведение крыс контрольной и опытных групп группы в лабиринтах

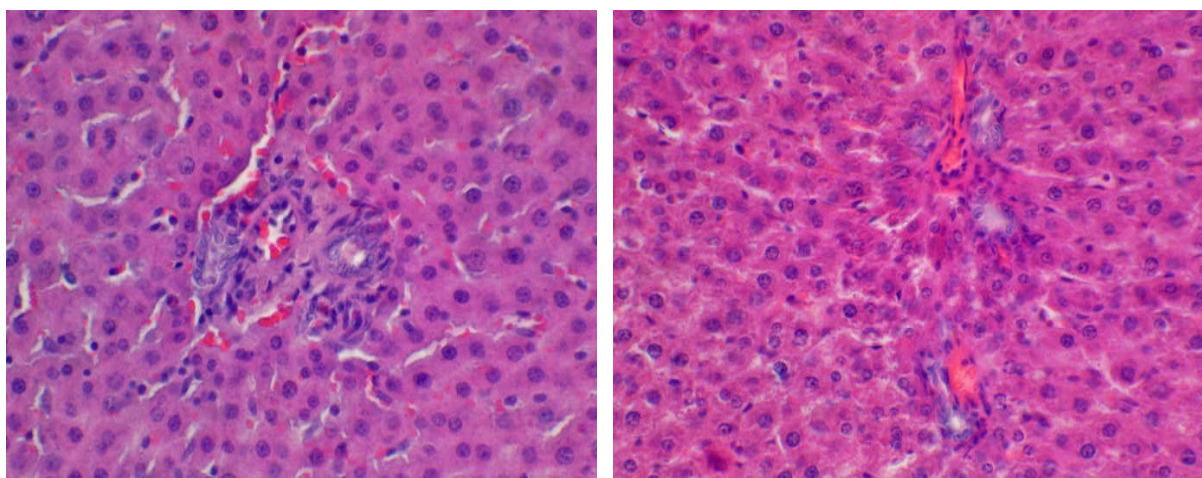


Рис. 2. Гистологическая картина печени крыс контрольной и опытных групп. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

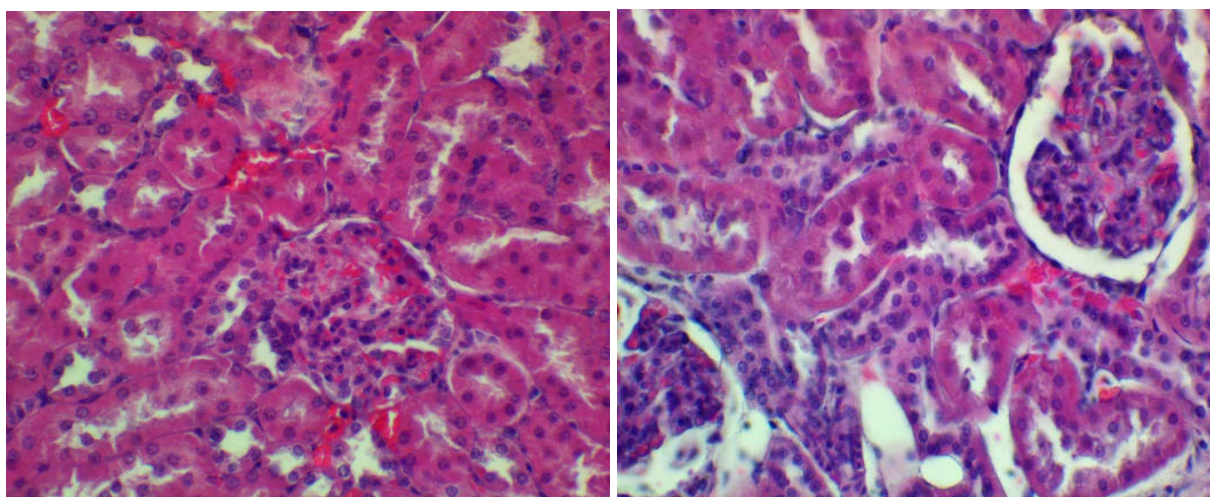


Рис. 3. Гистологическая картина почек крыс контрольной и опытных групп. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

В препаратах крыс первой и второй опытных групп было установлено классическое строение печени с чётко просматривающимися триадами и центральными венами. В пространствах Диссе были обнаружены единичные эритроциты.

Микроструктура печени в группах соответствовала норме, какой-либо патологии не отмечалось.

Почки имели хорошо просматриваемую фиброзную капсулу на малом увеличении. Чётко выделялись корковое и мозговое вещество. На большом увеличении в почечных тельцах можно разделить клубочек капилляров, наружную стенку капсулы и расположенный между ними щелевой просвет капсулы.

Миокард: чётко просматриваемые ядра кардиомиоцитов, характерная поперечная исчерченность мышечной ткани и выраженные линии вставочных дисков, присутствие анастомозов. Между мышечными волокнами имеются прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Результаты скрещиваний не показали существенной разницы в потомстве: количество детенышей составляло 6–8 в контрольной и опытных группах; аномалий развития у новорожденных выявлено не было.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено отсутствие существенных морфологических различий между контрольной и опытными группами. Также не выявлена разница между степенью фертильности контрольных и опытных групп и аномалий развития у новорожденных выявлено не было. Этот факт, по видимому, свидетельствует о том, что существует видовая невосприимчивость беспородных крыс к глифосату, возможно, вегетативные побеги сныти обыкновенной не накапливают глифосат или решающим фактором оказалась низкая дозировка гербицида. Необходимо повторить опыт на других видах животных и с другими способами попадания гербицида в организм.

Литература/References

1. Заботкина, Е. А. Изменение ультраструктуры иммунокомпетентных клеток в почках, селезенке и печени головешки – ротана *Perccottus glenii* под влиянием пестицида Раундап / Е. А. Заботкина, В. К. Голованов, И. Л. Голованова. — Текст : непосредственный // Труды ВНИРО. Промысловые виды и их биология. — 2016. — Т. 162. — С. 73–80.
2. A transcriptomic analysis for identifying the unintended effects of introducing a heterologous glyphosate-tolerant EPSP synthase into *Escherichia coli* / Liang Li, Zhengfu Zhou, Wujun Jin [et.al.]. — doi:10.1039/c4mb00566j. — Text : electronic // *Mol. BioSyst.*, 11 (3), 852–858.
3. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate / Van Bruggen АНС, He MM, Shin K. [et.al.]. — doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.309. — Text : electronic // *Sci Total Environ.* — 2018. — Mar ; 616-617:255-268. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29117584.
4. Использование действующих веществ в составе химических средств защиты растений в Российской Федерации / В. В. Михайликова, В. Т. Алехин, Н. С. Стребкова, Е. Н. Наумова. — Текст : непосредственный // *Агрехимия.* — 2013. — № 12. — С. 10-14.
5. ГН 1.2.3111-13 Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень). — Москва : Роспотребнадзор, 2013. — 161 с. — Текст : непосредственный.

Донсков Сергей Александрович (контактное лицо) — кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Миздрава России, (4822) 34-30-18, gist.tgmu@mail.ru

О.В. Ермакова

Институт биологии ФИЦ Коми научного центра УрО РАН, Сыктывкар, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Было проведено сравнительное изучение клеточно-тканевых реакций в органах внутренней секреции (щитовидная и надпочечники, яичники) грызунов, обитающих в естественных условиях (Радиевый стационар в Республике Коми и 30-км зона Чернобыльской АЭС) и экспериментальных условиях, моделирующих хроническое облучение. Получены данные о том, что хроническое облучение в малых дозах вызывает морфологические нарушения на разных уровнях структурной организации (клеточно-тканевом, организменном и популяционном).

Ключевые слова: *эндокринные органы, мышевидные грызуны, морфологические изменения, малые дозы радиации, естественные условия обитания, хроническое облучение, адаптивные реакции.*

O.V.Ermakova

Institute of Biology, FRC Komi Scientific Centre, Ural division of RAS, Syktывkar

THE USE OF MORPHOLOGICAL METHODS IN RADIOECOLOGICAL MONITORING OF MISE RODENTS

The comparative study of cellular-tissue reactions in endocrine organs (thyroid and suprarenal glands, ovary) of rodents exposed to radiation in natural conditions (Radium station in Komi Republic and 30-km zone of Chernobyl APP) and experimental conditions modeling the chronic exposure has been conducted. There is evidence that chronic irradiation in low doses causes morphological disorders in different levels of structural organization (cellular-tissue, organism and population levels).

Keywords: *endocrine organs, rodents, morphological changes, low doses, natural conditions, the chronic exposure, adaptive reaction*

Введение

При хроническом воздействии ионизирующего излучения (ИИ) в диапазоне малых доз возможность получения прямых оценок радиационного риска стохастических эффектов в эпидемиологических исследованиях методологически ограничена. Необходимы когорты, насчитывающие миллионы облученных индивидуумов, поэтому эта задача решается путем анализа результатов радиобиологического мониторинга и радиобиологических экспериментов, цель которых — изучение влияния ИИ на живой организм и отдельные системы, а также получение данных о состоянии животных, обитающих на территориях с повышенной радиоактивностью. Такие территории, загрязненные радионуклидами, в настоящее время уже очень обширны в связи с антропогенным воздействием на биоту, испытаниями ядерного оружия и авариями на предприятиях атомной промышленности. В Республике Коми с 1931 по 1953 гг. работало принадлежащее ГУЛАГу радиевое производство, в результате длительного разлива из заброшенных незатампонированных скважин по поверхности почв радиоактивных пластовых вод образовались участки с повышенным уровнем радиоактивности. Авария на Чернобыльской АЭС

в 1986 г. превзошла по масштабности все предыдущие ядерные инциденты и продемонстрировала глобальный характер радиоактивного загрязнения. На АЭС в Фукусиме (Япония) развернулась не менее сложная ситуация, радиоактивные выпадения в той или иной степени уже охватили все Северное полушарие. В связи с этим остро стоит проблема оценки последствий длительного воздействия малых доз радиации на сообщества живых организмов. Исследование вариантов радиационно-индуцированных морфофункциональных нарушений в организме представляет интерес как с точки зрения выявления адаптивных резервов различных клеток и тканей, так и для понимания их значения в общей реакции организма на хроническое радиационное воздействие низкой интенсивности.

Важным для изучения характера радиобиологических изменений в организме является оценка состояния органов эндокринной системы, обладающей высокой чувствительностью к воздействию различных факторов, участвующей в поддержании организмом гомеостаза и играющей ключевую роль в осуществлении адаптации к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды [1, 7, 9]. Прогнозирование последствий лучевого воздействия в природной среде на органы этой системы и организма в целом осложняется нерешенностью ряда вопросов [2, 6, 17]. Особый интерес представляет оценка и прогнозирование эффектов, возникающих при сочетанном действии ИИ, сопутствующих химических и различных экологических факторов в среде обитания животных [7, 14].

Цель исследования

Изучение закономерностей структурных и функциональных перестроек периферических эндокринных желез мышевидных грызунов при длительном воздействии ИИ в естественной среде обитания и в условиях моделирования хронического воздействия внешнего и внутреннего облучения.

Материал и методы

В настоящей работе представлены материалы изучения мышевидных грызунов как в ходе многолетних исследований животных из мест обитания на участках с повышенной радиоактивностью, так и в лабораторных опытах по оценке хронического действия ионизирующей радиации в малых дозах. Подобный комплексный подход дает возможность получить более реалистические оценки влияния ИИ на животных, обитающих в условиях радиоактивного загрязнения. Объектом исследования явилась полевка-экономка (*Microtus oeconomus* Pall.) — наиболее многочисленный на Ухтинском радиовом стационаре вид мышевидных грызунов. Отлов животных осуществляли в соответствии с общепринятыми методами стандартными живоловушками на участках с нормальным (контрольный) и повышенным (опытный) содержанием тяжелых естественных радионуклидов (ТЕРН) (подзона средней тайги, Ухтинский район Республики Коми) и на территориях, загрязненных искусственными радионуклидами (30-километровая зона Чернобыльской АЭС). Период проведения работ и сбора материала — 1981–2008 гг. При выборе контрольных и радиоактивно-загрязненных территорий — станций обитания животных, руководствовались принципом экологической идентичности участков и различиями по уровню г-фона и содержанию радионукли-

дов в почве, растительности и тушках самих животных. Фазы популяционного цикла определяли с учетом относительной численности и демографической структуры популяции. Животных умерщвляли (высокая декапитация) после предварительного содержания в течение 1–2 суток в условиях вивария. Часть отловленных полевок доставляли в питомник экспериментальных животных Института биологии КНЦ УрО РАН для лабораторного разведения и проведения экспериментальных исследований. Возраст зверьков определяли по комплексу признаков, на основе которых животные были разделены на три группы: неполовозрелые сеголетки, половозрелые сеголетки и перезимовавшие особи. Всего за исследуемый период в условиях радиоактивного загрязнения среды тяжелыми естественными радионуклидами (ТЕРН) на Ухтинском радиевом стационаре (Республика Коми) было отловлено и обследовано более 1000, в 30-километровой зоне ЧАЭС — 147 полевок-экономок.

В экспериментальных условиях изучение действия факторов радиационной и химической природы проведено на половозрелых полевках-экономках, линейных мышах СВА, белых беспородных мышах и крысах линии Вистар. Общее облучение проводили в «домике хронического облучения». Источником γ -излучения были две ампулы со стальной оболочкой, содержащие 0.474·106 и 0.451·106 кБк ^{226}Ra , разнесенные на расстояние 2,5 м. Уровни облучения, используемые в эксперименте, имитировали условия внешнего фона γ -излучения на опытных участках. Радиационная обстановка территорий, данные дозиметрического и радиохимического анализов, а также дозовая нагрузка на животных более подробно описана в более ранних наших работах [4, 7, 14].

Для решения поставленных задач по выявлению эффектов длительного воздействия ИИ в естественной среде обитания и в экспериментах на органы эндокринной системы в основу работы положены стандартные *морфологические и морфометрические* [1, 2, 3, 10, 12] подходы, позволяющие на наш взгляд с достаточной степенью надежности зарегистрировать вектор перестроек тканевых систем под действием продолжительных по времени повреждающих факторов невысокой степени интенсивности.

Гистологическая и гистохимическая обработка материала. Щитовидную железу (ЩЖ), надпочечники и яичники фиксировали в 10 %-ном формалине, жидкости Буэна и глутаральдегиде с последующей заливкой в парафин или эпон-аралдит по общепринятым методикам [10, 12]. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм и парафиновые — 3–5 мкм окрашивали толуидиновым синим, гематоксилин-эозином, по Мак-Манусу (ШИК-реакция).

Морфометрическое исследование гистологических препаратов. Состояние изученных органов оценивали по следующим критериям: относительная масса органа, ширина коры надпочечника и отдельных ее зон, объем ядер в каждой зоне (надпочечник), стереологический анализ соотношения основных структурных компонентов, средний диаметр фолликулов, высота тиреоидного эпителия (щитовидная железа), оценка количества фолликулов по степени зрелости, атретических фолликулов и желтых тел (яичники). Стереологические показатели выявляли с

помощью стандартной планиметрической сетки со 100 точками в окулярной насадке [1]. Для определения объемной плотности структурных элементов в щитовидной железе подсчитывали от 1000 до 2000 точек на одно животное, с помощью винтового окуляр-микрометра проводили от 50 до 100 замеров диаметра фолликулов и высоты фолликулярных клеток.

Для изучения процессов фолликулогенеза анализировали спектр распределения фолликулов по диаметру [15]. В качестве интегральных показателей функциональной активности тиреоидной паренхимы вычисляли индекс активности (ИА) ЩЖ, рассчитанный по соотношениям относительных объемов эпителия и коллоида [3] и индекс функции (ИФ) — соотношение среднего диаметра фолликула и высоты тиреоидного эпителия [1]. Анализ препаратов проведен на световом микроскопе «NU-2» при увеличениях ок. $\times 12.5$ $\times 16$; об. $\times 12.5$, $\times 25$, $\times 63$ и $\times 100$ и на микроскопе «Бимам ЕС Р-11 (ЛОМО)» при увеличениях ок. $\times 12.5$; об. $\times 20$, $\times 40$ и $\times 100$, оборудованным системой видеозахвата (цифровая видеокамера Sanyo, Япония).

Цитогенетические исследования. Свежие фрагменты ткани ЩЖ подвергали ферментативной обработке в 0.25 %-ном растворе коллагеназы (collagenase for pancreatic islet isolation type XI, «Sigma», USA) в течение 1.0-2.5 ч. при 37°С [11, 2, 4]. Из полученной суспензии клеток готовили мазки, которые после подсушивания фиксировали в 96 %-ном этаноле и окрашивали на ДНК по Фельгену с подкраской цитоплазмы нафтоловым желтым. Измерения средней площади микроскопических объектов производили с помощью программы компьютерного анализа изображений «UTSCSA Image Tool».

Функциональные методы исследования. Секреторную активность щитовидной железы оценивали по содержанию общего тироксина (T_4) и общего трийодтиронина (T_3) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с помощью наборов рИО T_3 и рИО T_4 (ИБОХ, Минск). Вычисляли коэффициент дейодирования, который выражается как соотношение концентраций T_3 к T_4 и является косвенным показателем периферической конверсии T_4 в T_3 . Для определения уровня тиреоидных гормонов использовали сыворотку крови 112 полевок-экономок.

Изучение содержания кортикостероидных гормонов проведено в надпочечниках 52 белых беспородных мышей. Применяли хроматографический метод анализа. В гомогенатах ткани надпочечника определяли содержание кортикостерона, 11-дегидрокортикостерона и альдостерона. Использование микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) позволило проводить анализ стероидных гормонов в небольших количествах биологического материала [16].

Полученные количественные результаты обрабатывали с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Statistica и Graf Pad.

Результаты и обсуждение

Сравнительное исследование морфологического состояния органов эндокринной системы мышевидных грызунов, подвергавшихся радиационному воздействию в природных условиях в течение многих поколений, а также в условиях модельных экспериментов, позволило установить, что хроническое облучение в малых

дозах вызывает картину морфологических нарушений на разных уровнях структурной организации (эффекты клеточно-тканевого, организменного и популяционного уровней).

Щитовидная железа. Результаты измерений морфологических параметров ЩЖ и уровня гормонов в крови животных, обитающих на участках с повышенным естественным радиационным фоном (ПЕРФ) (радиевый и урано-радиевый опытные участки Ухтинского стационара), показали значительные количественные и качественные изменения структуры ЩЖ: выявлены альтеративные изменения в тиреоидном эпителии, выражающиеся в нарушении формы ядер, вакуолизации цитоплазмы; в 4 раза чаще, чем в контроле, встречались фолликулы с десквамацией эпителия. Для ЩЖ полевок, обитающих на участках с ПЕРФ характерны нарушения общей закономерности зональной структурированности железы, повышение количества фолликулов с участками гиперплазии, расстройство кровообращения в виде полнокровия сосудов и стазов эритроцитов. У животных с урано-радиевого участка морфологические нарушения в ткани железы более выражены, чем на радиевом участке. Данные радиоиммунологического анализа также свидетельствуют о том, что в наибольшей степени от нормы отклонялись концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови полевок, обитающих на урано-радиевом участке. Это может быть связано не только с более высоким уровнем гамма-излучения, но и с присутствием в почвах участка тяжелого естественного радионуклида — урана, который, как известно, при инкорпорации может вызывать значительные токсические эффекты [4].

При морфометрическом анализе обнаружено уменьшение объемной плотности и высоты фолликулярного эпителия по сравнению с контролем, а также достоверное увеличение объема коллоида в тиреоидной паренхиме, что свидетельствует о снижении секреторной активности исследуемой ткани. Интегральный показатель — индекс активности возрастает, что демонстрирует снижение функции ЩЖ. У полевок радиевого участка в ЩЖ средние размеры фолликулов увеличиваются, наблюдается нарушение в расположении фолликулов железы, часто встречаются гигантские фолликулы неправильной формы. Вариабельность показателя площади фолликулов резко возрастает по сравнению с контролем. Так, у животных с радиевого участка общая площадь фолликулов варьирует от 230.0 до 72400.0 мкм², тогда как в контроле этот показатель изменяется от 274.0 до 36900.0 мкм² [6]. Распределение фолликулов по величине показало, что у этих животных, статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличивается количество мелких фолликулов. Мелкие фолликулы в ЩЖ полевок, обитающих на участках с повышенной радиоактивностью, составляют в разные годы исследования 23 и 46 %, в то время как в контроле преобладают фолликулы средних размеров — 72 и 57 %. Увеличение количества мелких фолликулов характеризует активизацию морфогенетических процессов, связанных с усилением пролиферации и активизацией фолликулогенеза [5]. Таким образом, комплекс морфологических изменений ткани ЩЖ полевок однозначно свидетельствует, что при обитании на участках ПЕРФ происходит достоверное снижение тиреоидной функции, которое со-

проводятся появлением дистрофических и деструктивных изменений в железе, а также развитием реакций компенсаторного характера (гиперплазия тиреоидного эпителия, активизация процессов фолликулогенеза). Морфологический анализ паренхимы ЩЖ полевок-экономок, отловленных в 30-километровой зоне отчуждения Чернобыльской АЭС, выявил микрофолликулярную структуру. Результаты морфометрии свидетельствуют о том, что относительный объем коллоида невелик (7. 10 %), в то время как объемная плотность железистого эпителия достигает 80 %. [4]. Аналогичная гистологическая картина наблюдалась другими исследователями в условиях эксперимента после длительной стимуляции органа ТТГ и после введения изотопа ^{232}Th [13]. Судя по морфологическим критериям, функциональная активность ЩЖ половозрелых животных с обоих обследованных участков чернобыльской зоны оказалась достаточно высокой, и значительно превышала таковую у полевок контрольных и опытных территорий Ухтинского радиового стационара. Экспериментально продемонстрирован цитогенетический эффект хронического воздействия низкоинтенсивного излучения на фолликулярный эпителий ЩЖ, проявляющийся в усиленном формировании клеток с микроядрами [4, 5].

В результате выполненных многолетних исследований получен комплекс количественных данных о структурных изменениях и функциональной активности периферических органов эндокринной системы в зависимости от уровня радиоактивного воздействия, времени обитания на загрязненных участках, фазы популяционного цикла, возраста, пола и физиологического состояния животных [8]. Показано, что хроническое низкоинтенсивное лучевое воздействие вызывает универсальную неспецифическую реакцию со стороны коры надпочечника, характерную для фазы активации общего адаптационного синдрома. Это выражалось в увеличении индекса НП, расширении коркового слоя, гипертрофии и гиперплазии клеток пучковой зоны (морфологические показатели достоверно отличались от контроля в фазы пиков численности популяции полевок). Вклад пучковой зоны в общую ширину коры надпочечника у животных радиового участка при высокой численности достигал 81 %.

У полевок, отловленных на загрязненных участках, наряду с явлениями высокой активности, кора НП имела морфологические признаки повреждения клеточно-тканевых структур. Наиболее часто встречались диффузные очаги воспалительной реакции — лейкоцитарные инфильтраты и локальные некротические изменения в пучковой зоне, отмечено стирание границ между зонами, дезорганизация коры с появлением участков локальной деструкции и атрофии паренхимы. У 19 % половозрелых животных в фазу пика обнаружена микроаденома (добавочная кора надпочечника). Наиболее выраженные признаки альтерации наблюдались на фоне увеличения функциональной активности органа, когда действие радиационного фактора накладывалось на популяционные воздействия. В фазу пика численности до 67 % животных, обитающих в условиях повышенной радиации, имели разнообразные морфологические нарушения коры надпочечников [4, 8].

Доказан достоверный вклад радиационного фактора в наблюдаемые изменения структуры надпочечника у полевок в условиях естественной среды их обитания [4]. Установлено, что хроническое воздействие ионизирующей радиации в малых дозах приводит к закономерному развитию компенсаторных перестроек периферических органов эндокринной системы на основных уровнях их структурно-метаболической организации. Выявлено ускоренное созревание фолликулов яичника, повышение интенсивности размножения, потенциальной и общей плодовитости полевок из районов с повышенным содержанием радионуклидов, что сопровождается сокращением продолжительности репродуктивного периода и резервных возможностей яичника. В ЩЖ установлена активизация процессов фолликулогенеза под влиянием радиации в малых дозах [4, 7, 8].

Заключение

Таким образом, степень выраженности изменений в эндокринных железах не имеет линейной зависимости доза–эффект, что обусловлено интегральной реакцией организма на воздействие комплекса факторов экзо — и эндогенной природы и модифицирующего действия излучения, изменяющего ответную реакцию органов эндокринной системы и всего организма.

Эффекты действия радиации в малых дозах подчас трудно определимы, но при совместном действии с другими агентами, они могут выражаться в усилении клеточно-тканевых реакций. Процессы альтерации в тканях с наибольшей частотой встречаются при совместном действии факторов радиационной и химической природы в условиях естественной среды обитания животных [4]. По сравнению с модельными экспериментами, в природных биогеоценозах с повышенной радиоактивностью, в условиях превалирующего вклада внутреннего β - и χ - излучения в эквивалентную дозу, повышенного содержания сопутствующих токсичных элементов, наблюдаются более выраженные изменения, проявляющиеся в достоверно высокой частоте хромосомных и геномных мутаций в клетках, деструктивных процессах в органах и тканях, нарушении репродуктивных функций, снижении жизнеспособности потомства. Особого внимания заслуживают эффекты малых доз хронического облучения на молекулярно-клеточном уровне: повреждение генетического аппарата фолликулярных тироцитов, проявляющееся в усилении процессов формирования клеток с микроядрами [4, 11]. Такие изменения в соматических клетках могут приводить к генетической трансформации и развитию злокачественных новообразований. Таким образом, хроническое облучение в диапазоне низких доз в природной среде может усиливать реакцию организма на действие нерадиационных экологических факторов, и способствует проявлению скрытых дефектов, которые не прослеживаются в условиях нормального радиационного фона.

Комплексное сравнительное изучение структурных и функциональных перестроек периферических эндокринных желез мышевидных грызунов при длительном воздействии ИИ в естественной среде обитания и сопоставление этих результатов с экспериментальными данными, полученными в условиях моделирования хронического воздействия внешнего и внутреннего облучения помогает создать

более полную картину радиационно-индуцированных нарушений. Такой прием позволяет обосновано подходить к интерпретации результатов, полученных на уровне клеток, тканей, организма и его систем в целом. Обнаруженные в ходе настоящего исследования факты формирования структурных нарушений в эндокринных органах при хроническом облучении в малых дозах может являться дополнительным аргументом в пользу целесообразности использования морфологических методов в радиобиологических исследованиях.

Литература

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. — Москва : Медицина, 1990. — 382 с. — Текст : непосредственный.
2. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство АМН СССР / под ред. Д. С. Саркисова. — Москва : Медицина, 1987. — 445 с. — Текст : непосредственный.
3. Быков, В. Л. Гетерогенность щитовидной железы млекопитающих и возрастные изменения органа / В. Л. Быков. — Текст : непосредственный // Архив анатомии. — 1979. — Т. 77, вып. 10. — С. 61–71.
4. Ермакова, О. В. Сравнительный морфологический анализ периферических эндокринных желез мелких млекопитающих из районов с повышенным уровнем радиоактивного загрязнения и подвергнутых хроническому облучению в лабораторных экспериментах / О. В. Ермакова. — Текст : непосредственный // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2010. — Т. 50, № 4. — С. 391–397.
5. Ермакова, О. В. Цитогенетические эффекты в фолликулярном эпителии щитовидной железы при длительном воздействии γ -излучения в малых дозах / О. В. Ермакова, А. В. Павлов, Т. В. Кораблева. — Текст : непосредственный // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2008. — Т. 48, № 2. — С. 160–166.
6. Мамина, В. П. Влияние радиоактивного загрязнения среды на репродуктивную функцию мелких млекопитающих / В. П. Мамина, О. А. Жигальский. — Текст : непосредственный // Проблемы отдаленных эколого-генетических последствий радиационных инцидентов: Тоцкий ядерный взрыв: материалы межрегиональной научной конференции, (30 окт.–2 нояб. 2000 г.г. Екатеринбург). — Екатеринбург, 2000. — С. 33–38.
7. Атлас патоморфологических изменений у полевок-экономок из очагов локального радиоактивного загрязнения / К. И. Маслова, Л. Д. Материй, О. В. Ермакова, А. И. Таскаев ; РАН, Уральское отделение, Коми научный центр, Ин-т биологии. — Санкт-Петербург : Наука, 1994. — 192 с. — ISBN 5-02-026005-3. — Текст : непосредственный.
8. Материй, Л. Д. Морфофункциональная оценка состояния организма мелких млекопитающих в радиозоологических исследованиях (на примере полевки-экономки) / Л. Д. Материй, О. В. Ермакова, А. И. Таскаев ; РАН, Уральское отделение, Коми научный центр, Институт биологии. — Сыктывкар : Изд-во Коми научного центра Уральского отделения РАН, 2003. — 164 с. : ил. — ISBN 5-89606-176-5. — Текст : непосредственный.
9. Надольник, Л. И. Влияние длительного воздействия γ -излучения в малых дозах на тиреоидный статус крыс / Л. И. Надольник, З. В. Нецецкая, В. В. Виноградов. — Текст : непосредственный // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2004. — Т. 44, № 1. — С. 76–80.
10. “Основы гистологии и гистологической техники / ред. В. Г. Елисеев [др.]. — Москва : Медицина, 1967. — 268 с. — Текст : непосредственный.

11. Использование микроядерного теста для выявления генотоксических повреждений щитовидной железы / А. В. Павлов, М. А. Гансбургский, А. Н. Гансбургский [и др.]. — Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии. — 2006. — Т. 141, № 1. — С. 99–102.
12. Ромейс, Б. Микроскопическая техника / Б. Ромейс. — Москва : Иностранная литература, 1954. — 719 с. — Текст : непосредственный.
13. Ткачев, А. В. Аспекты радиационного поражения щитовидной железы : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Ткачев А. В. ; ЦНИ рентгено-радиологический институт. — Ленинград, 1970. — 30 с. — Текст : непосредственный.
14. Тяжелые естественные радионуклиды в биосфере (миграция и биологическое действие на популяции и биогеоценозы / Р. М. Алексахин, Н. П. Архипов, Р. М. Бархударов [и др.] ; под ред. Р. М. Алексахина ; АН СССР, Коми научный центр Уральского отд-ния. — Москва : Наука, 1990. — 368 с. — ISBN 5-02-004725-2. — Текст : непосредственный.
15. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы : руководство / О. К. Хмельницкий. — Санкт-Петербург, СОТИС, 2002. — 287 с. : ил. — ISBN 5-85503-004-0. — Текст : непосредственный.
16. Черкасова, О. П. Селективный анализ кортикостероидных гормонов с помощью микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук / Черкасова Ольга Павловна. — Новосибирск, 1999. 25 с. — Текст : непосредственный.
17. Pankov, Yu. A. The ob Protein as a Product of Obese Gene Expression and Some Aspects of the Development of Modern Endocrinology / Yu. A. Pankov. — Text : visual // Biochemistry (Moscow) : a Review. — 1996. — Vol. 61, N 6. — P. 705–710.

Ермакова Ольга Владимировна (контактное лицо) — ведущий научный сотрудник ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, ermakova@ib.komisc.ru

Л.М.Ерофеева

Научно-исследовательский Институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (НИИМЧ им. ак. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им.акад. Б.В. Петровского»)

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ТРАХЕЕ И ЛЕГКИХ КРЫС В УСЛОВИЯХ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Приведены результаты исследования морфофункционального состояния популяции тучных клеток (ТК) в оболочках трахеи и в легких белых крыс самцов Вистар, после длительного воздействия антиортостатической гипокинезии (АНОГ) в однократном и повторном режимах. Показано, что при однократном 30-ти суточном воздействии АНОГ численность популяции ТК в оболочках трахеи и в легких резко возрастает, что, по-видимому, характеризует значительное напряжение регуляторных механизмов в экстремальных для органа условиях. Повторное 14-ти суточное воздействие АНОГ также вызывало увеличение числа выявляемых тучных клеток. Анализ цитограмм показал, что у контрольных животных преобладал способ быстрой дегрануляции, о чем свидетельствует преобладание в цитограмме очень светлых и светлых клеток, а также клеток сильно и умеренно дегранулированных, а у опытных животных выделение секрета ТК осуществлялось преимущественно способом постепенной дегрануляции, т.к. значительную часть популяции представляют темные и очень темные клетки и клетки с умеренной и слабой степенью дегрануляции. Что в наиболее полной мере отвечало потребностям органа.

Ключевые слова: тучная клетка, антиортостатическая гипокинезия, трахея, легкие, интерстиций легких, плевра

L.M.Erofeeva

A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Research Institution «Russian research center of surgery named after academician B.V. Petrovsky» (Petrovsky National Research Center of Surgery; Petrovsky NRCS), Moscow, Russia

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MAST CELLS IN THE TRACHEA AND LUNGS OF RATS UNDER CONDITIONS OF ANTI-ORTHOSTATIC HYPOKINESIA

The results of a study of the morphofunctional state of the mast cell population (MC) in the tracheal walls and in the lungs of male Wistar albino rats, after long exposure to anti-orthostatic hypokinesia (ANOG) in a single and repeated modes, are presented. It was shown that with a single 30-day exposure to ANOG, the population of TC in the tracheal walls and in the lungs increases sharply, which, apparently, characterizes a significant voltage of regulatory mechanisms in extreme conditions for the organ. Repeated 14-day exposure to ANOG also caused an increase in the number of mast cells detected. Analysis of cytograms showed that in control animals the method of rapid degranulation prevailed, as evidenced by the predominance in the cytogram of very light and light cells, as well as cells strongly and moderately degranulated, and in experimental animals, the secretion of MC was carried out mainly by the method of gradual degranulation, since a significant part of the population is represented by dark and very dark cells and cells with a moderate and weak degree of degranulation. Which most fully met the needs of the organ.

Key words: mast cell, anti-orthostatic hypokinesia, trachea, lungs, lung interstitium, pleura

Введение

Тучные клетки (ТК) являются полифункциональными клеточными элементами рыхлой волокнистой соединительной ткани. Разнообразие функций этих клеток обеспечивается широким спектром биологически активных веществ, которые они синтезируют [1]. ТК широко распространены в организме, они располагаются преимущественно по ходу кровеносных и лимфатических сосудов, нервных стволов, вблизи желез, а также в дерме кожи и в собственной пластинке слизистой оболочки, которые подвергаются антигенным воздействиям. В среднем в рыхлой соединительной ткани их относительное содержание составляет 10 % от общего числа клеток. Тучные клетки обеспечивают поддержание гомеостаза, участвуют в защитных и аллергических реакциях, адаптации организма к действию вредных факторов окружающей среды антропогенного происхождения [2–4]. Проявлением регуляторной функции ТК служит нарастание их количества в строме различных органов, функциональная активность которых повышается, вблизи и внутри очагов хронического воспаления, в опухолях и по периферии заживающих ран [5–7]. При стрессе изменение тканевого метаболизма сочетается с изменением тонуса вегетативной нервной системы. Обратная связь между компонентами тканевого метаболизма и отделами вегетативной нервной системы во многом опосредуется ТК. Они располагаются по ходу кровеносных сосудов и контактируют с нервными окончаниями. Биологически активные вещества (гепарин, гистамин, простагландины, серотонин) и цитокины, выделяемые ТК модулируют сигналы нервных окончаний и тонус кровеносных сосудов. В связи с этим изменение цитофизиологического состояния ТК является одним из проявлений стресс-реакции. По данным литературы ТК отвечают на стрессорные воздействия дегрануляцией и изменением численности популяции. В связи с этим изучение морфологии ТК при различных стрессовых состояниях является актуальным.

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) — ограничение двигательной активности в антиортостатическом положении (фиксация вниз головой под углом 15°) применяется в космической медицине для моделирования некоторых эффектов микрогравитации. Микрогравитация, или невесомость — состояние, при котором сила взаимодействия тела с опорой (в е с т е л а), возникающая в связи с г р а в и т а ц и о н н ы м притяжением, отсутствует. Состояние невесомости, в котором пребывают космонавты во время космического полета, характеризуется многочисленными эффектами в организме. Пребывание животных в антиортостатическом положении при вывешивании за хвост моделирует два эффекта невесомости, возникающих у человека в космическом полете: отсутствие опорной нагрузки на нижние конечности, вызывающее снижение поступления афферентных экстеро- и проприоцептивных сигналов в головной мозг, и перераспределение жидких сред организма к верхней части тела, приводящее к затруднению оттока крови.

Цель исследования

Изучение гистофизиологии тучных клеток в легких крыс при моделировании эффектов микрогравитации.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Государственного научного центра РФ — «Институт медико-биологических проблем РАН». Животные: половозрелые белые крысы самцы Вистар, 40 особей. Для создания эффектов микрогравитации использовали модель длительного (30 суток) вывешивания животных в однократном (1-я группа) и повторном (2-я группа) режимах. Путём мягкой фиксации за хвост животных фиксировали на подвижную основу так, что задние лапки на 1 см. были выше пола. Животных распределили на группы по 10 особей в каждой. Крысы 1-ой опытной группы подвергались 30-суточному воздействию АНОГ путем вывешивания. Крысы 2-й опытной группы после 30 дней АНОГ содержали в условиях вивария 30 суток, а затем повторно вывешивали на 14 суток. Животные контрольных групп содержали в условиях вивария в течение всего эксперимента и выводили из эксперимента одновременно с опытными крысами. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов (Страсбург, 18 марта 1986 г.) и с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», регламентированных Приказом № 755 Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1987 г.

Материалом для исследования послужили лёгкие. Материал фиксировали 10 % нейтральным формалином. Парафиновые срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином-эозином и толуидиновым синим. На гистологических срезах, окрашенных толуидиновым синим, подсчитывали выявляемые тучные клетки, т.е. тучные клетки с метахроматическими гранулами, на условной единице площади 1 мм². Для характеристики функционального состояния популяции тучных клеток подсчитывали цитограмму, в которой тучные клетки подразделяли по убыванию количества гранул на очень темные, темные, светлые и очень светлые и по степени дегрануляции на слабо, умеренно и сильно дегранулирующие клетки [8]. Определяли индекс дегрануляции (процентное соотношение различных видов дегрануляции) и средний гистохимический индекс, который отражает насыщенность тучных клеток секреторным материалом [9]. Вариационно-статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для каждой выборки рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку среднего (m).

Результаты и их обсуждение

Исследования показали неравномерное распределение ТК в оболочках трахеи и в легких. В трахее наибольшее количество ТК выявляется в перепончатой части фиброзно-хрящевой оболочки и в адвентиции. В лёгких ТК располагаются периваскулярно, перибронхиально и в плевре, где они образуют небольшие скопления или цепочки, в интерстиции межальвеолярных перегородок встречаются одиночно расположенные клетки (рис. 1 А–Г). После пребывания животных в состоянии АНОГ содержание тучных клеток в 1 мм² увеличилось в обеих экспериментальных группах (рис. 1 Д–З). Наиболее значимое увеличение в 3,5 раза

($P < 0,05$) количества ТК наблюдалось в плевре после 30 суточного воздействия, тогда как в интерстиции — в 1,5 раза. У крыс после 14-суточного вывешивания количество ТК в плевре легких возросло в 1,8 раза, а в интерстиции — в 1,1 раза. Необходимо отметить, что после 30 суточного воздействия АНОГ в адвентиции артериол и в периваскулярных зонах легких наблюдались очень плотные скопления ТК, поэтому эти скопления не включались в общую оценку популяции ТК в интерстиции.

Результаты многочисленных комплексных исследований функции дыхания в условиях невесомости показали, что отсутствие гравитации оказывает значительное влияние на систему дыхания [10, 11]. К основным изменениям функционального состояния легких, относят нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, диффузии, газообмена в легких и увеличенное кровенаполнение внутрилегочных кровеносных сосудов вследствие перераспределения крови в краниальном направлении.

Анализ цитогрaмм ТК показал, что у контрольных животных встречаются в основном очень светлые, светлые и темные клетки (рис. 2). Очень темные ТК не выявляются. При этом в интерстиции преобладают очень светлые клетки, а в плевре светлые, что вполне логично с функциональной точки зрения. Показатель степени дегрануляции ТК у контрольных животных (рис. 3) свидетельствует о том, что в интерстиции слабые, умеренные и сильные дегрануляционные процессы выражены в равной степени, а в плевре преобладающими являются умеренные. Содержание сильно дегранулированных ТК минимально и в плевре, и в интерстиции. Гистохимический индекс, характеризующий степень насыщения клеток секреторным материалом, в популяции ТК в плевре достоверно превышает таковой в интерстиции (рис. 3).

В цитогрaмме популяции ТК в легких у животных после воздействия АНОГ (рис. 2) по сравнению с контролем резко сократилось число очень светлых клеток и увеличилось количество светлых и темных, а также выявлялись очень темные клетки, которые отсутствовали в контроле. Причем доля светлых и темных ТК преобладала как в интерстиции легких, так и в плевре у животных обеих групп. Однако наибольшее увеличение доли светлых и темных клеток отмечено после 30-ти суточного воздействия АНОГ, а более значимое увеличение доли очень темных клеток — после повторного 14-суточного воздействия АНОГ. Гистохимический коэффициент у опытных животных превышал показатели в контроле и в интерстиции легких, и в плевре, наиболее значимо — в плевре (рис. 3). Установлено, что в популяции ТК в интерстиции и в плевре легких у опытных животных изменяется соотношение клеток с разной степенью дегрануляции (рис. 3). Так, в интерстиции легких у животных первой опытной группы по сравнению с контрольными увеличилось число ТК со слабой степенью дегрануляции и статистически значимо сократилась доля ТК с сильной степенью дегрануляции. Во второй опытной группе, наоборот, преобладающими являлись ТК с сильной степенью дегрануляции. В плевре отмечено преобладание слабой степени дегрануляции ТК и резкое сокращение ТК с сильной степенью дегрануляции.

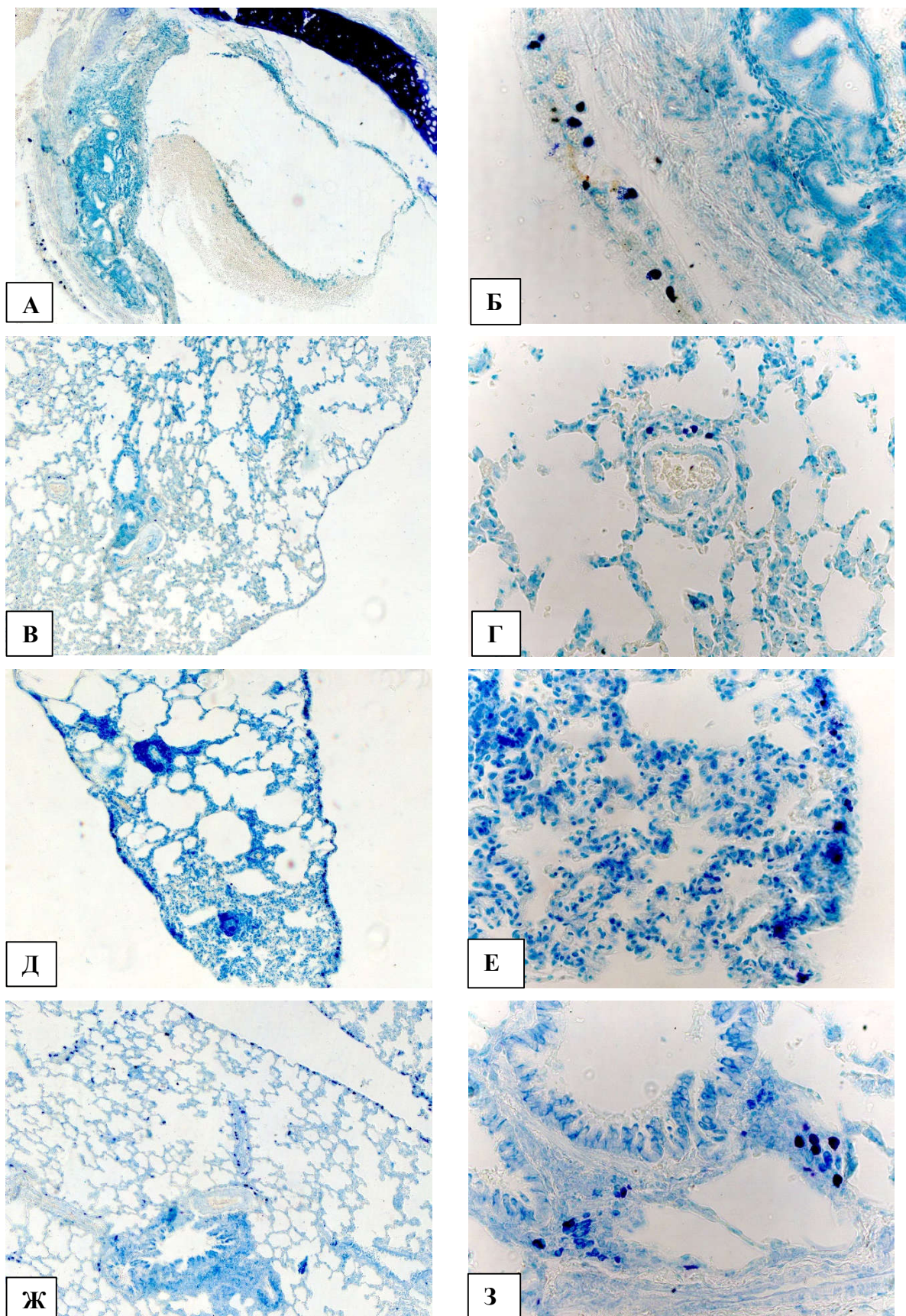


Рис. 1. Локализация тучных клеток в стенке трахеи (А, Б), в легких крыс контрольной группы (В, Г) и после воздействия АНОГ 30 суток (Д, Е) и 14 суток (Ж, З). Окраска толуидиновым синим, ув.: $\times 10$ (А, В, Д, Ж); $\times 40$ (В, Г, Е, З).

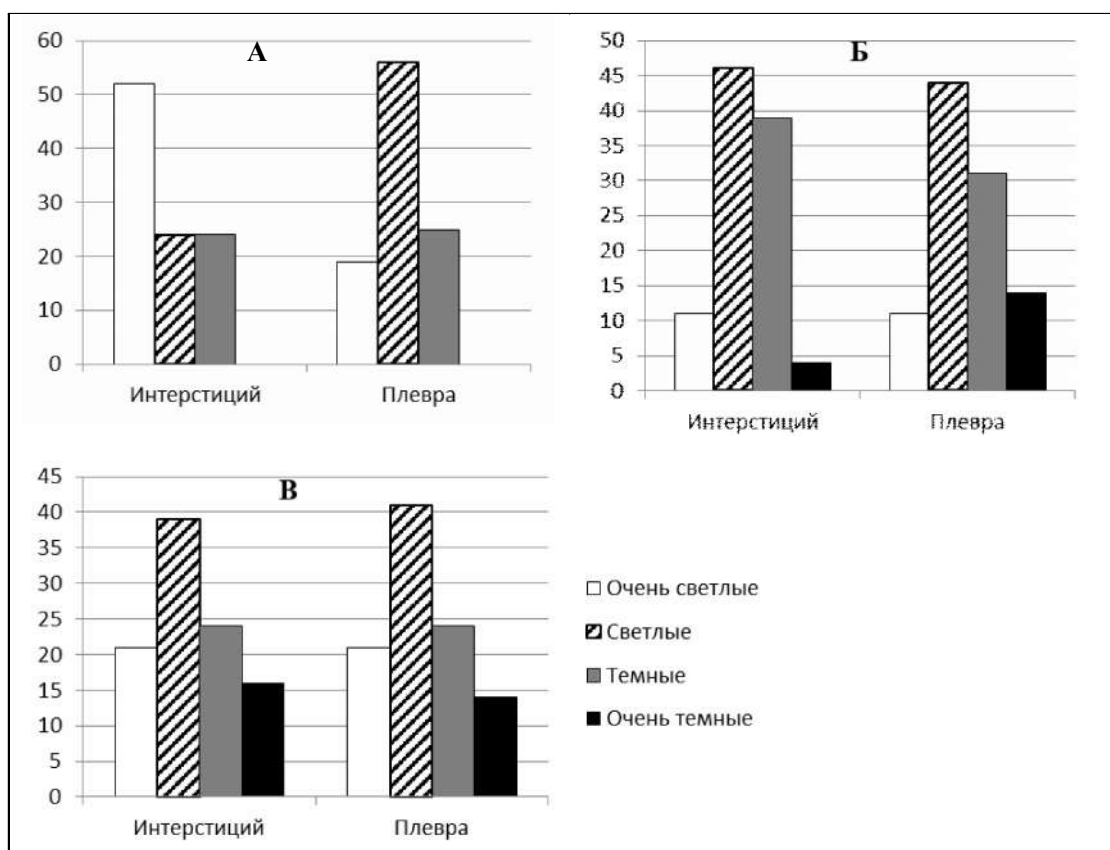


Рис. 2. Цитограмма популяции тучных клеток в легких крыс после длительного воздействия АНОГ:
 А — контрольная группа, Б — 30-суточная АНОГ (группа ОП1), В — 14-суточная повторная АНОГ (группа ОП2). По оси ординат — содержание клеток в %.

Все эти изменения существенно сказываются на тканевом метаболизме. Тучные клетки, обладающие широким спектром биологически активных веществ, цитокинов, медиаторов, принимают активное участие в адаптационных и регуляторных процессах [12]. Нами был проведен анализ основных характеристик популяции ТК в легких, результаты которого представлены на диаграммах (рис.2, 3). С целью выявления региональных особенностей была проведена отдельная оценка состояния популяции ТК в плевре и в интерстиции легких. Известно, что медиастенальная плевра имеет большое количество адренэргических нервных волокон, от которых тучные клетки получают чувствительную инервацию [13]. Процесс выделения секрета тучными клетками зависит от набора рецепторов, воспринимающих информацию о состоянии внутренней среды, и триггеров, вызывающих выделение биологически активных веществ. В литературе описаны три способа выделения секрета тучными клетками (дегрануляции): постепенная дегрануляция, экзоцитоз и быстрая дегрануляция [12]. Различные способы дегрануляции тучных клеток обеспечивают адекватное их поступление во внутреннюю среду организма в зависимости от его функционального состояния. Нами отмечено, что у контрольных животных преобладал способ быстрой дегрануляции, о чем свидетельствует преобладание в цитограмме очень светлых и светлых клеток, а также клеток сильно и умеренно дегранулированных, а у опытных выделение секрета ТК осуществлялось преимущественно способом посте-

пенной дегрануляции, т.к. значительную часть популяции представляют темные и очень темные клетки и клетки с умеренной и слабой степенью дегрануляции. Что в наиболее полной мере отвечало потребностям органа. При однократном 30-суточном воздействии АНОГ численность ТК в легких резко возрастает, что, по-видимому, характеризует значительное напряжение регуляторных механизмов в экстремальных для органа условиях. Повторное 14-суточное воздействие АНОГ в меньшей степени вызывало реакцию тучных клеток, однако направленность реакции сохранялась. Показано [14], что при длительном до 1 года воздействии моделируемых условий космического полета и в условиях реального космического полета у космонавтов и испытателей наблюдается ряд характерных реакций со стороны паренхиматозных органов. Выявлено достоверное увеличение размеров и объема печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, кровенаполнения легких, размеров магистральных сосудов брюшной полости. Спустя 4 месяца после полета полной нормализации не наблюдалось. Предполагают, что это является проявлением истощения резервов регуляции внутриорганной гемодинамики.

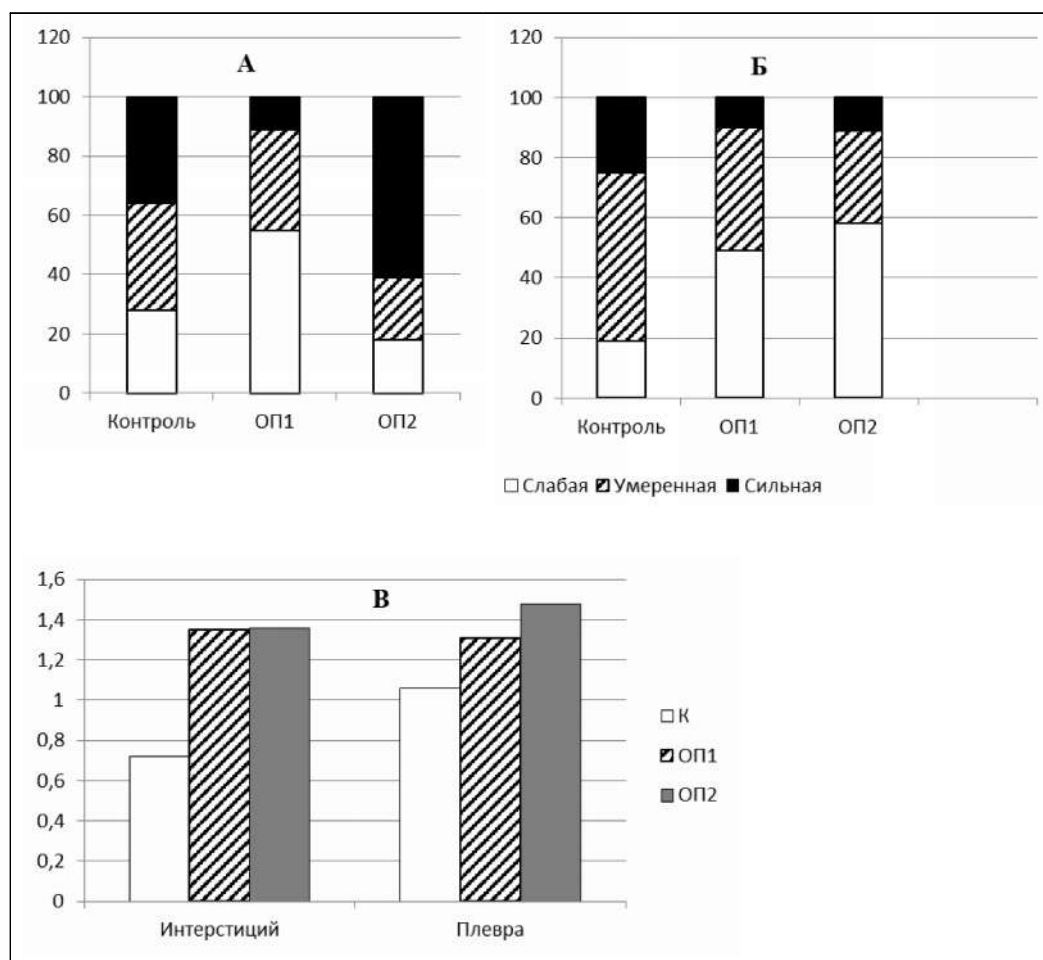


Рис. 3. Степень дегрануляции тучных клеток и гистохимический коэффициент в легких крыс после длительного воздействия АНОГ в различных режимах:

А – интерстиций легких, Б – плевра, В – гистохимический коэффициент.
 К – контрольная группа, ОП1 (опытная группа 1) – 30-ти суточная АНОГ, ОП2 (опытная группа 2) – 14-суточная повторная АНОГ.
 А и Б – по оси ординат – содержание клеток в %.

Выводы

Таким образом, исследование показало, что в условиях моделируемой микрогравитации статистически значимо увеличивается количество выявляемых тучных клеток в оболочках трахеи и в легких, что обусловлено необходимостью поддержания гомеостаза тканей и местной регуляции. Значительное увеличение численности популяции ТК в тканях легких при 30-ти суточном однократном воздействии происходит вследствие выраженных изменений в органе, вызванных действием микрогравитации. Реакция популяции ТК на повторное 14-суточное воздействие имеет типичную направленность, но меньшую степень выраженности, что свидетельствует о более быстрой адаптации к условиям АНОГ по сравнению с однократным воздействием. В физиологических условиях преимущественным способом дегрануляции тучных клеток является быстрая дегрануляция, после воздействия микрогравитации преобладает постепенная дегрануляция, наиболее отвечающая запросам функционального состояния органа в условиях воздействия повреждающего фактора.

Литература

1. Быков, В. Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток / В. Л. Быков. — Текст : непосредственный // Морфология. — 1999. — Т. 115, № 2. — С. 64-72.
2. Быков, В. Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток / В. Л. Быков. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2000. — Т. 117, №2. — С. 86-92.
3. Human lung fibroblasts express interleukin-6 in response to signaling after mast cell contact / S. M. Fitzgerald, S. A. Lee, H. K. Hall [et.al.]. — Text : visual // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2004. — 30 (4) : 585-593.
4. Mast cells regulate procollagen I (alpha 1) production by bronchial fibroblasts derived from subjects with asthma through IL-4/IL-4 delta 2 ratio / S. Plante, A. Semlali, P. Joubert [et. al.]. — Text : visual // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006 ; 117 (6) : 1321-1327.
5. Endothelins regulate mediator production of rat tissue-cultured mucosal mast cells. Up-regulation of Th1 and inhibition of Th2 cytokines / M. Coulombe, B. Battistini, J. Stankova. — Text : visual // J. Leukoc. Biol. — 2002. — 7 (5) : 829-836.
6. Mouse bone marrow-derived mast cells undergo exocytosis, prostanoid generation, and cytokine expression in response to G protein-activating polybasic compounds after coculture with fibroblasts in the presence of c-kit ligand / T. Ogasawara, M. Murakami, T. Suzuki-Nishimura [et. al.]. — Text : visual // J. Immunol. — 1997. — V. 158. — № 1. — P. 393-404.
7. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma suppresses mast cell maturation involved in allergic diseases / M. Tachibana, K. Wada, K. Katayama K. [et. al.]. — Text : visual // Allergy. — 2008 — 63 (9) : 1136-1147.
8. Морфометрический анализ популяции тучных клеток / Д. П. Линднер, И. А. Поберий, М. Я. Розкин, В. С. Ефимов. — Текст : непосредственный // Архив патологии. — 1980. — Т. 42 (6). — С. 60–64.
9. Яглова, Н. В. Цитофизиологические особенности популяции тучных клеток щитовидной железы при воздействии липополисахарида / Н. В. Яглова. — Текст : непосредственный // Морфологические ведомости. — 2008. — № 3-4. — С. 94–98.
10. Баранов, В. М. Газоэнергообмен человека в космическом полете и модельных исследованиях / В. М. Баранов ; отв. ред. И. Д. Пестов. — Москва : Наука, 1993. — 116 с. — Текст : непосредственный.

11. Prisk G. Microgravity and the lung / G. Prisk. — Text : visual // J. Appl. Phys. — 2000 — 89 (1) : 385-396.
12. Яглова, Н. В. Биология секреции тучных клеток / Н. В. Яглова, В. В. Яглов. — Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2012. — № 4. — С. 4-10.
13. Зуга, М. В. Морфологические основы холинореактивности тучных клеток органов дыхания / М. В. Зуга, П. А. Мотавкин. — Текст : непосредственный // Морфология. — 1998. — Т. 114, № 4. — С. 72-77.
14. Бедненко, В. С. Изменения состояния внутренних органов в длительных космических полетах / В. С. Бедненко, Г. П. Ступаков. — Текст : непосредственный // Патология органов и систем. Типовые патологические процессы (Экспериментальные и клинические аспекты), Первый Российский конгресс по патофизиологии : тезисы докладов. — Москва, 1996. — С. 326-327.

Ерофеева Людмила Михайловна (контактное лицо) — ведущий научный сотрудник, зав. учебным отделом, Центральная патологоанатомическая лаборатория, НИИМЧ им. ак. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им.акад. Б.В. Петровского» Москва, 117418, ул. Цюрупы, д.3, тел.: 8-499-120-80-65, e-mail: morfolhum@mail.ru, www.morfolhum.ru

О.Д.Жиляева, З.А. Воронцова, С.Н.Золотарева, В.В.Шишкина

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

ГИСТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Современные тенденции, направленные на снижение риска перинатальных осложнений, а также показателей перинатальной и младенческой смертности диктуют необходимость изучения проблемы инфицированности беременных, в частности генитальной герпес-вирусной инфекцией. Целью исследования было изучение плацент родильниц с впервые выявленной инфекцией ВПГ-2 (вирус простого герпеса второго типа) с помощью гистологических и иммунохимических методов. В результате проведенного исследования выявлены гистологические изменения плаценты, на фоне впервые выявленной инфекции ВПГ-2, которые имеют характер альтеративного воспаления, сочетающегося с компенсаторными процессами. Морфологические проявления острой герпетической инфекции в третьем триместре беременности выражаются в снижении числа иммунокомпетентных клеток и наличием вируса простого герпеса в эндотелиальных клетках капилляров терминальных ворсин плодовой части плаценты.

Ключевые слова: *гистология плаценты, генитальная герпес-вирусная инфекция, плацентарные макрофаги.*

O.D.Zhilyaeva, Z.A. Vorontsova, S.N.Zolotareva, V.V.Shishkina

The Federal State Budgetary Institution of the N.N. Burdenko VSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation

HISTOLOGY OF THE PLACENTA IN GENITAL HERPES VIRUS INFECTION

Current trends aimed at reducing the risk of perinatal complications, as well as indicators of perinatal and infant mortality, dictate the need to study the problem of infection of pregnant women, in particular genital herpes virus infection. The aim of the study was to study the placentas of maternity hospitals with newly diagnosed HSV-2 infection (herpes simplex virus of the second type) using histological and immunochemical methods. As a result of the study, histological changes of the placenta were revealed against the background of HSV-2 infection detected for the first time, which have the character of alterative inflammation combined with compensatory processes. Morphological manifestations of acute herpetic infection in the third trimester of pregnancy are expressed in a decrease in the number of immunocompetent cells and the presence of herpes simplex virus in the endothelial cells of the capillaries of the terminal villi of the fetal part of the placenta.

Key words: *placental histology, genital herpes virus infection, placental macrophages.*

Введение

Пристальное внимание к проблеме распространения генитальной герпес-вирусной инфекции у беременных обусловлена не только высоким процентом инфицирования, который по данным лабораторных исследований варьирует от 50 % до 70 %, но и тяжестью перинатальных осложнений, возникающих при инфицировании плода [1, 2, 5]. Известно, что инфекция, развившаяся впервые и имеющая яркие клинические проявления непосредственно перед родами, приводит к внутриутробному инфицированию плода в 45–50 % случаев. В последствии, это может

быть причиной генерализованных проявлений инфекции у новорожденного, таких, как сепсис или менингоэнцефалит, а также тяжелых соматических и неврологических нарушений [1, 7–9].

Цель исследования

Гистологическое изучение плацент женщин с впервые выявленным инфицированием генитальным герпесом (ВПГ-2) и ярко выраженными клиническими проявлениями заболевания в виде поражений наружных половых органов в третьем триместре беременности.

Материал и методы

Гистологическими и иммунохимическими методами исследовано 10 плацент после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, с впервые возникшей герпес-вирусной инфекцией (ВПГ-2) в третьем триместре беременности. Группу сравнения составили 10 плацент женщин с физиологической беременностью. Диагностика инфицирования вирусом простого герпеса-2 осуществлялась методом ПЦР сыворотки крови беременных (производство «ДНК-технология», Москва), определялся титр антител классов IgM, IgG к ВПГ-2 методом ИФА сыворотки крови беременных (производство «Vector-Best», Новосибирск).

Для гистологического исследования кусочки плаценты из краевой, центральной и парацентральной зон фиксировали в 10 %-м растворе формалина с заливкой в парафин по общепринятой методике. Срезы 3–4 мкм толщиной окрашивались эозином и гематоксилином.

Для верификации ВПГ-2 проводили окрашивание методом иммуногистохимии с помощью моноклональных антител к Herpes Simplex Virus Type 2 (производство «Биовитрум М», Москва).

Для маркировки макрофагов использовали двухэтапную методику. Первым этапом осуществляли верификацию макрофагов иммуногистохимическим методом согласно стандартного протокола [3]. Срезы ткани плаценты инкубировали в течение 12 часов с моноклональными мышинными антителами (#ab182422) в разведении 1:500). Далее применяли конъюгированные с HRP вторичные антитела, (Goatanti-Mouse IgG H&L, #AS-M1-HRP), с реагентом ImmPACT TM DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105) в соответствии с инструкцией компании производителя. После окончания первого этапа на микропрепаратах плаценты выявляли CD-163 позитивные клетки. После этого, на втором этапе осуществляли дополнительное окрашивание срезов раствором Май-Грюнвальда или толуидиновым синим по общепринятым методикам [4]. В заключение срезы обезвоживали и фиксировали.

Оценка численности макрофагов осуществлялась морфометрическим методом. В поле зрения подсчитывалось количество клеток, из общего числа выделялась доля клеток с позитивно окрашенной цитоплазмой и ядром, которая выражалась в процентах. Экспрессия вирусов исследовалась в макрофагах, синцитиотрофобласте, децидуальных клетках, в строме и эндотелии опорных ворсин. В каждом случае анализировалось 5 полей зрения в каждом случае с использованием увеличения микроскопа ≈ 400 . Данные анализировались и статистически об-

работывались с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Оценка различий средних величин проводилась с использованием критерия Манна – Уитни. Уровень статистической значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При макроскопическом исследовании плацент женщин с генитальным герпес-вирусным инфицированием и женщин контрольной группы достоверных различий выявлено не было. В трех случаях из десяти наблюдались признаки гематогенной герпетической инфекции, характеризующиеся некрозом и агглютинацией ворсин, лимфоцитарным виллузитом и наличием в стенке кровеносных сосудов скоплений фибриноида.

Для восходящей герпетической инфекции было характерно наличие гистологических признаков острого некротического лимфоплазмочитарного хориоамнионита. В эпителиоцитах амниона, эндотелии сосудов, клетках синцитиотрофобласта, септ и базальной пластинки выявлены одноядерные клетки гигантских размеров с крупными гомогенными гиперхромными ядрами. В некоторых случаях имели место клетки с кариорексисом, а также эозинофильные включения Коудри. В створочных ворсинах обнаруживались признаки васкулита, в терминальных ворсинах наличие тромбозов. Морфологические признаки фуникулита характеризовались инфильтративно-воспалительными изменениями стенок пупочной вены. Более серьезные патологические изменения выявлялись в сосудах ворсин.

Стенки сосудов были значительно инфильтрированы лимфоцитами с небольшим количеством нейтрофилов. Во всех случаях наблюдалось стенозирование просвета сосудов, в двух случаях просвет сосудов был облитерирован. В базальной пластинке, децидуальных септах выявлялись очаги некроза, значительная лимфоцитарная, плазмочитарная и макрофагальная инфильтрация. Гистологическая картина изменений межворсинчатого пространства характеризовалась ограни-

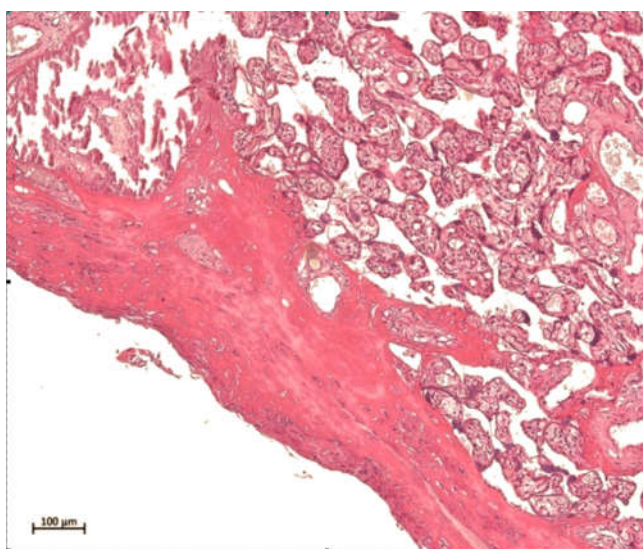


Рис. 1. Плацента контрольной группы (хориальная пластинка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

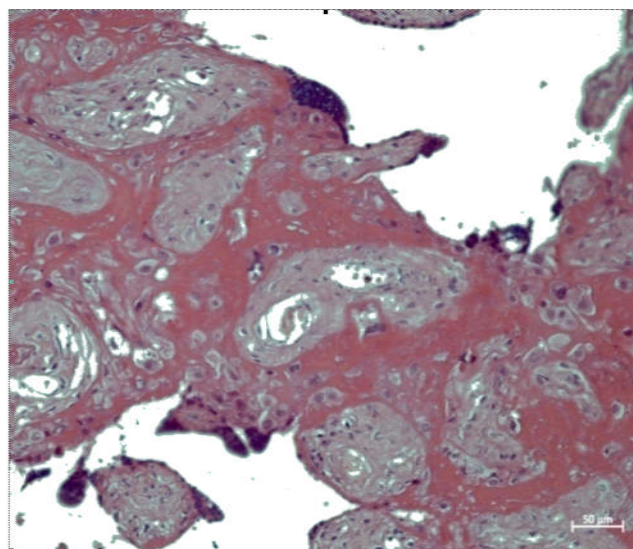


Рис. 2. Плацента при ВПГ-2 (обилие перивиллезного фибриноида). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

ченными воспалительными изменениями в виде незначительной плазмоцитарно-лимфоцитарной инфильтрации. В четырех случаях отмечались групповые скопления макрофагов под трофобластом, в остальных случаях имело место наличие единичных макрофагальных клеток в области трофобласта и межворсинчатом пространстве. Нити фибрина в межворсинчатом пространстве выявлялись в большинстве наблюдений.

Параллельно с признаками воспаления, в плаценте наблюдались выраженные процессы компенсаторного плана, для которых была характерна высокая степень васкуляризации терминальных ворсин, наличием большого количества синцитиальных узелков во всех случаях. Гистологические изменения плаценты исследуемой группы демонстрируют наличие плацентарной недостаточности в стадии компенсации.

В контрольной группе гистологическая картина изменений в плаценте характеризовалась компенсаторными реакциями, при которых наблюдались увеличение числа терминальных ворсин, их умеренная васкуляризация и пролиферативные процессы синцитиотрофобласта с образованием синцитиальных почек.

При иммуногистохимическом исследовании наибольшая экспрессия вируса ВПГ-2 выявлялась в клетках синцитиотрофобласта и децидуальных клетках базальной пластинки. Учитывая наибольший тропизм ВПГ-2 к эндотелиальным клеткам, экспрессия вируса простого герпеса в эндотелиоцитах определялась выше, по сравнению с клетками стромального компонента терминальных и стволовых ворсин. Присутствие ВПГ-2 в эндотелиоцитах капилляров терминальных ворсин сигнализирует о высокой степени риска инфицирования плода.

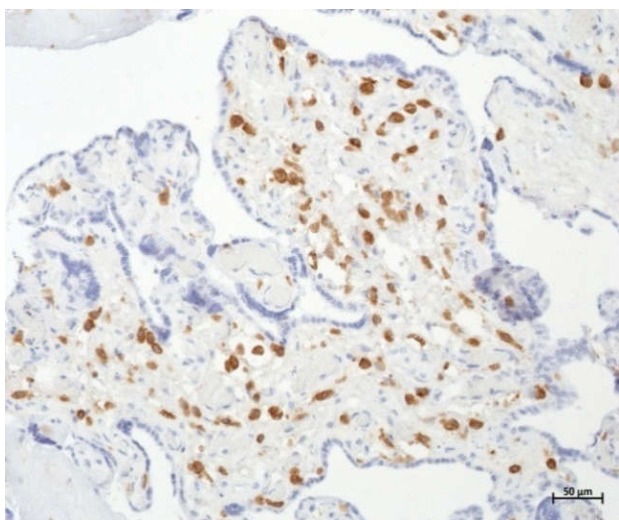


Рис. 3. CD-163-позитивные клетки в стро-
ме ворсины хориона плаценты контрольной группы. Иммуногистохимическое окрашивание, толуидин синий. $\times 400$

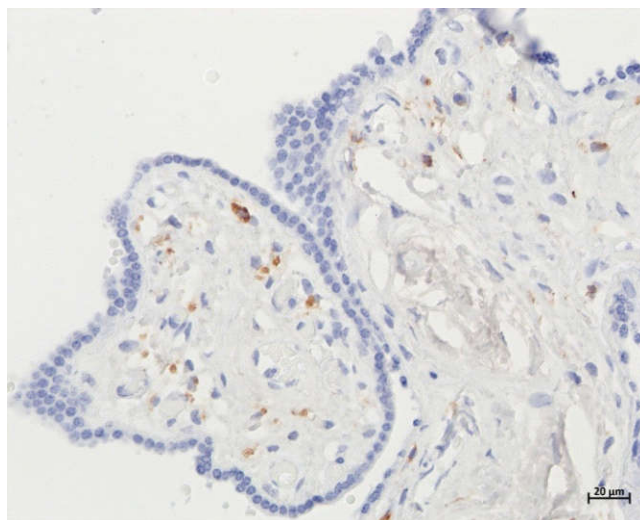


Рис. 4. CD-163-позитивные клетки в стро-
ме ворсины хориона плаценты при ВПГ-2. Иммуногистохимическое окрашивание, толуидин синий. $\times 400$

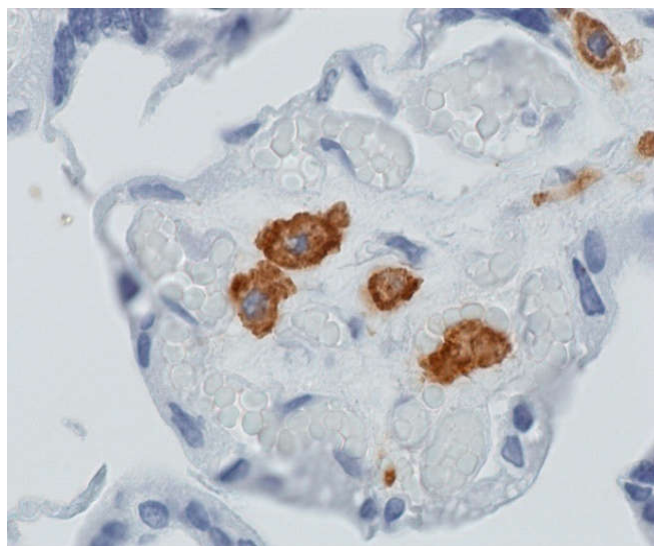


Рис. 5. CD-163-позитивные клетки в плаценте при ВПГ-2. Иммуногистохимическое окрашивание, толуидин синий. $\times 900$

точно крупными размерами, яйцевидной или округлой формы с эксцентрично расположенным ядром и многочисленными вакуолями в цитоплазме. В большинстве случаев выявлялись одиночные клетки, но в четырех случаях были выявлены скопления групповые клеток в непосредственной близости от трофобласта [6].

Численная плотность клеток Кащенко-Гофбауэра ворсин контрольной группы была значительно выше, чем в группе с инфицированием ВПГ-2. Коэффициент соотношения численности макрофагов материнской (базальной децидуальной оболочки) и плодовой части (ворсин) плаценты при наличии клинических проявлений герпетической инфекции, подтвержденной лабораторными исследованиями, составил 3,2, в группе контроля — 2,9. Снижение числа иммунокомпетентных клеток плодовой части плаценты может являться причиной высокой вероятности внутриутробного инфицирования плода.

Таблица 1

Численная плотность макрофагов в норме и при ВПГ-2

Показатели	Контроль	ВПГ-2
Клетки Кащенко-Гофбауэра в строме ворсины, на $0,1 \text{ мм}^2$	$47,9 \pm 3,1$	$19,3 \pm 2,4^*$
CD-163-позитивные клетки в строме ворсины, на $0,1 \text{ мм}^2$	$383,3 \pm 34,9$	$71,8 \pm 13,6^*$
CD-163-позитивные клетки в строме базальной децидуальной оболочки, на $0,1 \text{ мм}^2$	$1109,5 \pm 97,8$	$231 \pm 31,8^*$

Численная плотность клеток Кащенко — Гофбауэра ворсин контрольной группы была значительно выше, чем в группе с инфицированием ВПГ-2. Коэффициент соотношения численности макрофагов материнской (базальной децидуальной оболочки) и плодовой части (ворсин) плаценты при наличии клинических проявлений герпетической инфекции, подтвержденной лабораторными исследованиями, составил 3,2, в группе контроля — 2,9. Снижение числа иммунокомпе-

тентных клеток плодовой части плаценты может являться причиной высокой вероятности внутриутробного инфицирования плода.

Выводы

Резюмируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы. Гистологические изменения плаценты, на фоне впервые выявленной инфекции ВПГ-2 носят характер альтеративного воспаления в сочетании с компенсаторными процессами в виде полнокровия ворсин и наличия большого количества синтициальных узелков. Наличие острой герпетической инфекции в третьем триместре беременности проявляется снижением числа иммунокомпетентных клеток и наличие ВПГ-2 в эндотелиальных клетках капилляров терминальных ворсин плодовой части плаценты.

Литература

1. Генитальный герпес и беременность / А. В. Слесаренко, О. Р. Асцатурова, Н. С. Науменко, А. П. Никонов. — Текст : непосредственный // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва. — 2017. — Т.4, № 3. — С. 124–130.
2. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы) / З. А. Воронцова, О. Д. Жилыева, С. Н. Золотарева, В. В. Логачева. — Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2021. — №1. — С 35-46. — URL: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=44803680> (дата обращения: 16.09.2022).
3. Иммуногистохимические методы : руководство / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck.: ДАКО ; пер. с англ. под ред. Г. А. Франка и П. Г. Малькова. — Москва, 2011. — 224 с. — ISBN 978-5-91366-295-8. — Текст : непосредственный.
4. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике : руководство / под ред. П. Г. Малькова, Г. А. Франка. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 176 с. — ISBN 978-5-9704-3009-5. — Текст : непосредственный.
5. Особенности иммунного статуса беременных с герпесвирусной инфекцией / Т. Н. Слесаренко, В. А. Алешкин, Ю. Э. Доброхотова [и др.]. — Текст : непосредственный // Фарматека. — 2017. — № 12 (345). — С. 46-50.
6. Павлов, О. В. Плацентарные макрофаги. Морфофункциональные характеристики и роль в гестационном процессе / О. В. Павлов, С. А. Сельков. — Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2018. — 223 с. : ил. — ISBN 978-5-906648-61-7. — Текст : непосредственный.
7. Extravillous trophoblast and endothelial cell crosstalk mediates leukocyte infiltration to the early remodeling decidual spiral arteriole wall / R. H. Choudhury, C. E. Dunk, S. J. Lye [et. al.]. — Text : visual // J. Immunol. — 2017. — Vol. 198, No. 10. — pp. 4115-4128.
8. Sauerbrei, A. Herpes genitalis: diagnosis, treatment and prevention / A. Sauerbrei // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 2016. — 76 (12) : 1310-7.
9. WHO. Herpes simplex virus. News bulletin. 2016 ; (400). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru> (in Russian).

Жилыева Ольга Дмитриевна (контактное лицо) — канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: Ozhilyaeva@mail.ru

А. А.Заварзин, Н.А.Насонова, В.Н.Ильичева, Д. А.Соколов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ АТЛАНТО-АКСИАЛЬНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ

Травматические повреждения шейного отдела позвоночного столба могут привести к жизнеугрожающему состоянию с высокой вероятностью инвалидизации. Правильность диагностики и лечения пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи могут минимизировать негативные последствия таких повреждений. Травмы шейного отдела позвоночника чаще связаны с дорожно-транспортными повреждениями, нырянием в воду, падением с высоты. Обычно такие повреждения являются составляющим сочетанной травмы. В данной работе производился анализ историй болезни 23 пациентов с неосложненными переломами первого и второго шейных позвонков, без неврологического дефицита. Оценивались возраст, характер травматических повреждений, анамнестические характеристики травмы, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба.

Ключевые слова: атланта-аксиальный сустав, травмы, позвоночный столб, пациент.

A. A. Zavarzin, N. A. Nasonova, V. N. Ilyicheva, D. A. Sokolov

FGBOU VO «Voronezh State Medical university N. N. Burdenko» of the Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia

AGE-RELATED FEATURES OF TRAUMATIC INJURIES OF THE ATLANTO-AXIAL JOINT

Traumatic injuries of the cervical spine can lead to a life-threatening condition with a high probability of disability. The correct diagnosis and treatment of patients at all stages of medical care can minimize the negative consequences of such injuries. Injuries of the cervical spine are more often associated with road traffic injuries, diving into water, falling from a height. Usually such injuries are a component of a combined injury. In this work, the case histories of 23 patients with uncomplicated fractures of the first and second cervical vertebrae, without neurological deficit, were analyzed. The age, nature of traumatic injuries, anamnestic characteristics of the injury, degenerative-dystrophic changes of the spine were evaluated.

Keywords: atlanto-axial joint, injuries, spinal column, patient.

Введение

Травмы шейного отдела позвоночного столба чаще связаны с дорожно-транспортными повреждениями, нырянием в воду, падением с высоты. Обычно такие повреждения являются составляющим сочетанной травмы. На догоспитальном этапе пациент должен доставляться медицинской бригадой на твердом щите и с фиксацией шейного отдела позвоночного столба жестким воротником. Обязательно следует оценить неврологический статус пациента, уточнить в анамнезе характеристики травматического агента, стабилизировать витальные функции. При РКТ исследовании следует выполнить комплексное обследование с целью максимальной диагностики повреждений в минимально короткий промежуток времени для

быстрого начала лечебным процедур. Что касается повреждений первого и второго шейного позвонка, то в виду анатомически широкого поперечного и продольного размера позвоночного канала [1], а также близости жизненно важных центров продолговатого мозга, вероятность повреждения спинного мозга минимальна или имеет фатальные последствия. К тому же наличие выраженного связочного аппарата способны препятствовать миграции отломков [2]. Поэтому чаще всего оперативное нейрохирургическое вмешательство на этом уровне несет стабилизирующий характер.

Цель исследования

Анализ историй болезни пациентов с неосложненными переломами шейных позвонков для выявления возрастных особенностей данной травмы.

Материал и методы

В рамках проведенного исследования выбирались истории болезни 23 пациентов с неосложненными переломами первого и второго шейных позвонков, без неврологического дефицита. Оценивались возраст, характер травматических повреждений, анамнестические характеристики травмы, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба.

Результаты и обсуждение

Выборка включала в себя 10 пациентов — возраст до 55 лет с диагнозом «перелом С2 тип I–II», 7 из которых имели в анамнезе дорожно-транспортное происшествие, сочетание с повреждение С1 наблюдалось у 1 пациента. 13 пациентов — старше 55 лет, 11 — в анамнезе падение с высоты собственного роста, в сочетании с переломом С1 у 6 пациентов, что на 36 % выше, чем в первой группе.

Заключение

Таким образом, травматические повреждения первого и второго шейных позвонков чаще сочетаются в возрастной группе старше 55 лет на фоне более выраженных дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника при этом отмечается снижение интенсивности травматического агента для возникновения травмы.

Литература

1. Современное решение проблемы точного определения площади анатомических областей и отделов со сложным рельефом / А. А. Воробьев, Ю. А. Македонова, А. О. Соловьев [и др.]. — DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-90-95. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2020. — Т. 9, № 4. — С. 90–95.
2. Анатомия шейного отдела позвоночного столба и спинного мозга человека в 20–22 недели внутриутробного развития / А. Ю. Исенгулова, В. А. Галиакбарова, Т. С. Серединова [и др.]. — DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-15-20. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2021. — Т.10, № 1. — С. 15–20.

Насонова Наталья Александровна (контактное лицо) — 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. nata.nasonova.79@mail.ru, 89515557605

А. А.Заварзин, Н.А.Насонова, Д. А.Соколов

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия*

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ОСТРОЙ СУБДУРАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ ПО ДАННЫМ РКТ

Обнаружение и устранение источника кровотечения при экстренном хирургическом вмешательстве является основной задачей, требующей немедленного решения. Данная работа выполнялась на основе анализа компьютерной томографии головного мозга пациентов с внутречерепным кровоизлиянием в острой фазе. Изучалась структура острой субдуральной гематомы, оценивалась ее неоднородность в сравнении с другими кровоизлияниями головного мозга с целью определить вероятность расположения источника кровотечения с учетом изменения плотности. Результаты нашего исследования имеют важное значение при выборе анатомического доступа оперативного вмешательства.

Ключевые слова: *кровотечение, компьютерная томография, пациент, оперативное вмешательство, гематома.*

A. A.Zavarzin, N. A.Nasonova, D. A.Sokolov

*FGBOU VO «Voronezh State Medical university N. N. Burdenko” of the Ministry of Health
of Russia, Voronezh, Russia*

FEATURES OF THE STRUCTURE OF ACUTE SUBDURAL HEMATOMA ACCORDING TO CT DATA

Detection and elimination of the source of bleeding during emergency surgical intervention is the main task that requires an immediate solution. This work was carried out on the basis of the analysis of computed tomography of the brain of patients with intracranial hemorrhage in the acute phase. The structure of acute subdural hematoma was studied, its heterogeneity was assessed in comparison with other cerebral hemorrhages in order to determine the probability of the location of the source of bleeding, taking into account changes in density. The results of our study are important when choosing an anatomical approach for surgical intervention.

Key words: *bleeding, computed tomography, patient, surgery, hematoma.*

Введение

Основной задачей экстренного хирургического вмешательства, связанного с кровопотерей, является обнаружение и устранение источника кровотечения [2]. Так при повреждении внутренних органов брюшной полости к основному патофизиологическому механизму изменения состояния пациента относится снижение объема циркулирующей крови. Брюшная полость имеет значительное количество резервных пространств, значимых по объему для сосудистого русла, поэтому при интенсивном кровотечении пациент может потерять большой объем крови за короткий промежуток времени, исчисляемый чаще всего в минутах. Такая ситуация обуславливает экстренность оперативного вмешательства и снижение времени предоперационной подготовки для доставки пациента в операционную без диагностических процедур [1]. Оперативное вмешательство в данном случае предполагает лапаротомию, с обеспечением всеобъемлющего доступа и визуализации

органов брюшной полости с целью обнаружения источника кровотечения. При внутричерепном кровотечении следует руководствоваться изменением объемного равновесия между мозговым веществом, ликвором, кровью. При увеличении объема кровоизлияния в условиях ригидного пространства черепной коробки происходит сдавление мозгового вещества и ликворосодержащих структур, что обуславливает клинические проявления. При этом следует учитывать ограниченный объем резервных пространств мозгового отдела черепа, что обуславливает отсутствие возможности гемодинамически значимых внутренних кровотечений. Поэтому предоперационное обследование нейрохирургического пациента с изолированными внутричерепными кровоизлияниями выполняется в рамках стандартов оказания медицинской помощи без ургентности кровопотери. При выполнении нейрохирургических операций важным является анатомическое обоснование хирургического доступа в соответствии с особенностями повреждений.

Цель исследования

Изучение структуры острой субдуральной гематомы, оценка ее неоднородности в сравнении с другими кровоизлияниями головного мозга с целью определить вероятность расположения источника кровотечения с учетом изменения плотности.

Материал и методы

Исследование произведено по результатам РКТ головного мозга пациентов с внутречерепным кровоизлиянием в острой фазе. Исследования выполнены на 64-срезовом КТ Optima CT 660, плотность измерялась с помощью программы Radiant, оценивалась по шкале Хаунсфильда, локализация источника кровотечения устанавливалась по протоколам оперативных вмешательств. В исследовании рассматривались 36 случаев острой субдуральной гематомы, 20 — эпидуральной гематомы, 12 — внутримозговой гематомы.

Результаты и обсуждение

По РКТ структуре гематом оценивались минимальная плотность гематомы, поперечный размер минимальной плотности, по протоколу оперативного вмешательства — источник кровотечения. При статистическом анализе в программе Statistica12 среднее значение минимальных плотностей и их поперечных размеров острых субдуральных гематом — 56,8 ед.Ну и 2,2 мм, эпидуральных — 63,7 ед.Ну и 1,6 мм, внутримозговых — 69,1 ед.Ну и 2,0мм соответственно. Различие минимальной плотности гематомы достоверно ($p < 0,05$) при сравнении всех трех видов внутричерепных кровоизлияний. Различие поперечного размера минимальной плотности гематомы достоверно ($p < 0,05$) при сравнении в группах «острая субдуральная гематома — эпидуральная гематома», «субдуральная — внутримозговая гематома» и недостоверно ($p > 0,05$) в группе «эпидуральная — внутримозговая». При сопоставлении результатов КТ-исследования с протоколами оперативных вмешательств установлено совпадение локализации источника кровотечения с участком минимальной плотности острой субдуральной гематомы в 55,5 %, причем поперечный размер участка минимальной плотности более 3 мм в 62,5 %. В случаях исследований протоколов эпидуральных и внутримозговых гематом за-

кономерности локализации источника кровотечения и участков снижения плотности не выявлено.

Заключение

Таким образом, при сравнении внутричерепных кровоизлияний выявлено увеличение вероятности локализации источника кровотечения в участке минимальной плотности острой субдуральной гематомы в сочетании с увеличением поперечного размера этого участка, что может иметь важное значение при выборе анатомического доступа оперативного вмешательства.

Литература

1. Клинико-морфологические аспекты бессимптомной полной окклюзии экстракраниального отдела внутренней сонной артерии / С. Л. Кабак, И. К. Гайдель, Ю. М. Мельниченко, Т. И. Каленчиц. — DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-80-83. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2021. — Т. 10, № 2. — С. 80–83.
2. Особенности строения сосудов головного мозга у лиц, умерших от разрыва аневризмы мозговых артерий / Н. А. Трушель, Н. И. Нечипуренко, Р. Р. Сидорович [и др.]. — DOI: 10.18499/2225-7357-2018-7-4-75-80. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2018. — Т. 7, № 4. — С. 75–80.

*Насонова Наталья Александровна (контактное лицо) — 394036 г. Воронеж,
ул. Студенческая, 10. nata.nasonova.79@mail.ru, 89515557605*

М.А.Затолокина, Е.С. Мишина, А.Г. Алексеев, М.В.Горбунова, С.А.Салмин, Г.С.Савончик, И.В.Горпинич, Е.Н. Скребнева, И.С.Клейменов

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Медицинский институт

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕСУРСА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАФЕДРЫ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

В статье проанализированы результаты анкетирования, направленного на выяснение особенностей формирования клинического мышления у студентов, обучающихся на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии и роли полученных знаний в дальнейшей профессиональной деятельности врача. Проведенное исследование подтвердило, что фундаментальная морфологическая дисциплина объединяет знания из разных и многих областей науки и позволяет формировать комплексное представление о том или ином заболевании, способе его лечения и профилактики.

Ключевые слова: *клиническое мышление, студенты-медики, гистология, цитология и эмбриология, клиническая задача.*

M.A.Zatolokina, E.S.Mishina, A.G.Alekseev, M.V.Gorbunova, Salmin S.A., G.S.Savonchik, I.V.Gorpinich, I.S. Kleymenov

Orel State University n.a. I.S. Turgenev

Medical institute

Department of Histology, Cytology and Embryology

USING THE RESOURCE OF THE DEPARTMENT OF MORPHOLOGY IN THE FORMATION OF CLINICAL THINKING OF MEDICAL STUDENTS

The article analyzes the results of a survey aimed at clarifying the features of the formation of clinical thinking among students studying at the Department of Histology, Cytology and Embryology and the role of the acquired knowledge in the further professional activity of a doctor. The study confirmed that the fundamental morphological discipline combines knowledge from many different fields of science and allows you to form a comprehensive understanding of a particular disease, the method of its treatment and prevention.

Keywords: *clinical thinking, medical students, histology, cytology and embryology, clinical task.*

Введение

В современном обществе, в системе высшего медицинского образования четко прослеживаются две тенденции, направленные с одной стороны на адаптацию студентов-медиков к дальнейшей профессиональной деятельности, с другой — на поддержание высокого уровня не только научности, но и фундаментальности образования в ВУЗе. Задачи, решаемые в «рамках» указанных направлений, требуют от будущих специалистов медицинского профиля не только овладения специальными знаниями или профессиональными компетенциями, но и развития творческой деятельности, научного мировоззрения, социального взаимодействия в профессиональной сфере и формирования клинического мышления [1–3]. Студен-

ты-медики должны обладать способностью системного видения любой медицинской проблемы с обязательной опорой на полученные фундаментальные знания. Именно реализация такого подхода и позволяет вырастить специалиста способного эффективно решать комплексные проблемы в медицинской деятельности [4–6].

Цель исследования

Изучение роли фундаментальной морфологической кафедры в формировании клинического мышления студентов-медиков, по данным анкетного опроса.

Материал и методы

В анкетировании приняло участие 280 респондентов, среди которых более половины (56,4 % – 158 человек) практикующие врачи, таких специальностей как: патологоанатомы, хирурги, кардиологи, эндокринологи, акушеры-гинекологи, рентгенологи, травматологи, эндоскописты, нейрохирурги, терапевты, судмедэксперты, онкологи. Анкета состояла из 3-х частей: вступительной, промежуточной, основной (тестовой) и содержала 20 вопросов. В тест были включены задачи разного уровня сложности, микрофотографии гистологических (учебных) и патологоанатомических препаратов. В анкету вошли прямые вопросы о роли гистологических знаний в формировании клинического мышления и роли клинических задач в курсе фундаментальных дисциплин (рис. 1).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ «Statistica 13» и «Microsoft Excel». Для определения статистически значимых различий использовали Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам. Различия считали статистически достоверными при $p / 0,05$.

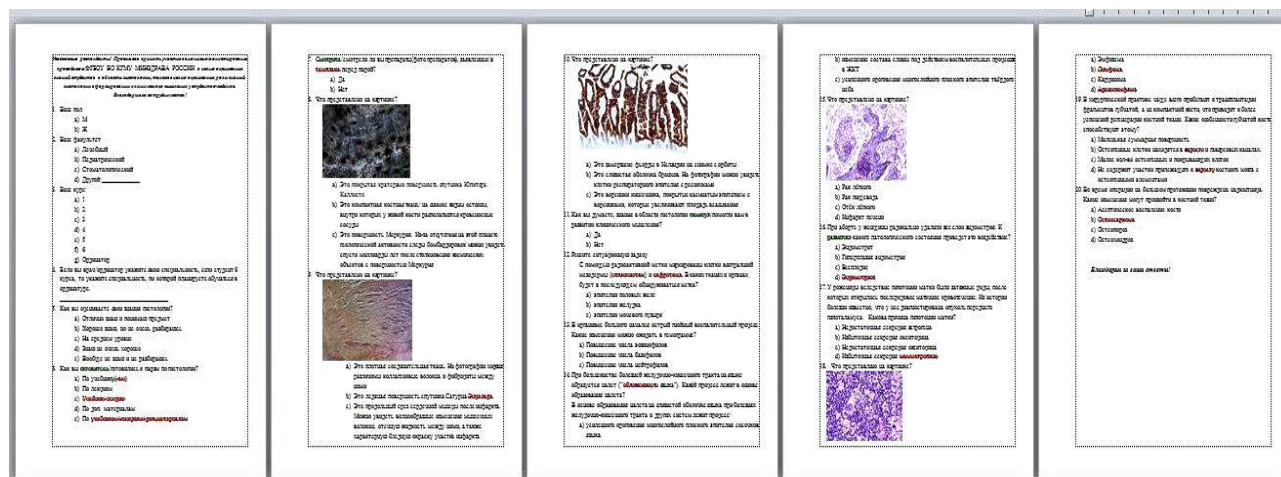


Рис. 1. Пример анкеты

Результаты и обсуждение

В настоящее время существует несколько технологий формирования клинического мышления в процессе преподавания фундаментальных дисциплин. Наиболее ярким примером — является решение ситуационных (клинических) задач на практическом занятии. Решение клинических задач при изучении фундаментальных дисциплин имеет глубокие исторические корни и было введено на кафедрах ещё в 70-х годах XX века. Дидактической задачей клинических или ситуаци-

онных задач является формирование у студентов умений использовать свои знания, а также преобразование содержащейся в памяти информации в форму, отражающую реальную действительность. Этот вид учебной деятельности является обязательным на каждом практическом занятии и, в настоящее время, входит в состав экзаменационного билета в виде отдельного вопроса (задания).

Ситуационные или клинические задачи должны стимулировать создание новой информации самим студентом. Предполагается, что решение клинических задач должно сопровождаться семантической организацией данных в целостную систему, путем целенаправленного применения операций трансформации знаний полученных из книг и в ходе изучения строения органов. Решение клинических задач обеспечивает перевод учебной информации на более высокий уровень продуктивного творческого знания, изменяет структуру мыслительной активности и позволяет сформировать профессиональные компетенции врача.

Другим способом формирования клинического мышления у студентов, обучающихся на фундаментальных кафедрах, является НИРС. В научно-исследовательской работе студентов, реализуемой в виде научно-исследовательских проектов, научных статей, курсовых работ и докладов на научных конференциях, обязательно должны быть учтены проблемы, стоящие перед отечественной системой здравоохранения и прописанные в Стратегии развития здравоохранения РФ до 2025.

Предлагаемая анкета явилась «той новой задачей», для решения которой недостаточно стереотипных действий и нужно найти новый способ. При ответе на вопросы разработанной анкеты умственная деятельность респондентов проходила ряд последовательных стадий: 1-я стадия — сравнение, заключающееся в выявлении схожести между предлагаемыми в задании объектами. Например — микрофотография среза стенки отдела тонкого кишечника с ворсинками и слизистая оболочка бронхов, выстланная респираторным эпителием с ресничками. 2-я стадия — анализ — выделение специфичных или «патогномоничных» структур/признаков, характерных для ткани/органа. 3-я стадия — синтез, позволяющий на основе имеющихся теоретических знаний выявить взаимосвязь между отдельными структурными элементами или совокупность определенных отдельных признаков характерных для той или иной патологии. Третья стадия плавно переходит в абстрагирование, где основной целью является четкое разграничение существенных и несущественных признаков. Завершающим этапом мыслительной деятельности является стадия обобщения, в результате которой происходит объединение всех признаков в единое целое.

Относительно данных полученных по завершении обработки анкет следует отметить, что при ответе на вопрос о влиянии знаний, полученных при изучении дисциплины гистология, эмбриология, цитология на формирование клинического мышления 79 % (229) выбрали вариант ответа «да». При этом, количество респондентов, выбравших вариант ответа «нет» среди врачей/ординаторов было в 1,5 раза больше, чем в группе «студенты». При ответе на вопрос об оценке своих зна-

ний по гистологии, вариант ответа «на среднем уровне» выбрали 41,8 % (117) респондентов, что всего лишь на 4 % больше варианта ответа «знаю не очень хорошо или ниже среднего». При этом, в группе «врачи/ординаторы» «на отлично» свой уровень знаний по гистологии, эмбриологии, цитологии оценили 9 % респондентов, что в 1,3 раза больше, чем в группе «студенты».

При анализе результатов полученных после прохождения «клинического теста», состоящего из 12 вопросов, каждый из которых оценивался в 1 балл, было получено, что средний балл студентов-медиков составил 6,5 — оценка «между 2 и 3». Мода выборки — 5 баллов. Наивысший результат среди всех курсов наблюдался у 4 курса — 7,5 балла, чуть ниже у 6 курса — 7,3 балла, 3 и 5 курс — 6,6 балла, 2 курс — 5,7 балла, 1 курс — 4,7 балла. Относительно высокий балл 4 курса обусловлен тем, что начальные этапы формирования клинического мышления пройдены, а курс гистологии и патанатомии завершён относительно недавно. Также, единственным респондентом, набравшим максимальное количество баллов (12) явилась студентка 4 курса. Результат 6 курса объясняется тем, что основные этапы формирования клинического мышления завершены. Необходимо отметить, что, исключая пиковое значение 4 курса, наблюдается прямо пропорциональная тенденция роста балла в зависимости от курса. Относительно группы «врачи/ординаторы» — было выявлено, незначительно большее значение среднего балла, который составил 6,9 — оценка «3». Мода выборки — 7 баллов.

Клинические задачи, входящие в структуру теста, имели профориентационную направленность. Наиболее интересными явились ответы акушеров-гинекологов на задачу об определении патологического состояния, к которому приведет удаление всех слоев эндометрия в результате медицинского аборта. В качестве вариантов ответа на задачу предлагались: эндометрит, гиперплазия эндометрия, бесплодие и эндометриоз. Правильный ответ — бесплодие, возникшее из-за потери способности к восстановлению эндометрия, выбрали 61,5 % (8) респондентов. При этом, 38,5 % (5 из 13) выбрали вариант ответа «эндометрит». Выявленный факт может свидетельствовать о потере части информации специалистами данной области об особенностях гистологического строения эндометрия матки. Терапевты (18) на профессионально-ориентированную задачу, основанную на умении расшифровывать результаты общего анализа крови, ответили в 100 % случаев верно. Однако, более подробный анализ ответов выявил не сформированность или не достаточную сформированность клинического мышления у студентов 1 и 2 курсов, так как на вопрос об изменении количества гранулоцитов при острым гнойном воспалительном процессе в организме, первокурсниками в 100 % случаев был дан неверный ответ, обучающимися второго курса, несмотря на преобладающее большинство правильных ответов (18 из 33), среди всех курсов ими было дано наибольшее количество неправильных ответов. При этом, среди всех опрошенных студентов 6 курса только два респондента (20 %) дали неправильный ответ. Для патологоанатомов и судмедэкспертов были предложены микрофотографии препаратов. Лимфому и рак легкого смогли определить 99 % специалистов.

Заключение

Формирование клинического мышления при изучении фундаментальных дисциплин это традиция наших отечественных научных морфологических школ. Это традиция была заложена учёными — морфологами первого и второго поколения в нашей стране. Школой Александра Ивановича Бабухина, Александра Станиславовича Догеля, Антона Витальевича Немилова и другими. Клиническое мышление этих учёных опережало достижения практической медицины на несколько десятилетий вперёд. В качестве примера следует отметить результаты А.В. Немилова, который вместе со своим учеником П.Г. Петским, ещё в 30-х годах XX века, в работе «К вопросу о возрастных и функциональных изменениях в яичнике млекопитающих» и заложил базу для формирования основных принципов актуальнейшей методики в наше время — процедура ЭКО. Они показали, что введение больших доз гонадотропных гормонов влияет только на развивающиеся фолликулы (т.е. вторичные, растущие, третичные), и не оказывает влияние на примордиальные фолликулы. Биологически активные вещества увеличивают и размер фолликулов, но по общей структуре фолликулы такие же, как при естественном развитии (рис. 2А). Морфологические данные об особенностях строения сердечной ткани, полученные еще в 19 веке Бабухиным Александром Ивановичем (16.03.1827-23.05.1891), заложили основу патогенеза инфаркта миокарда и определили методы его лечения. Самостоятельно сконструированные им ритмограф и сфигмограф, обеспечивающие четкую регистрацию сокращений сердца на бумаге, не только позволили считать графический метод для записи сердцебиений безукариженным, но и определили развитие такого метода диагностики, как электрокардиография, потребность в использовании которого и в настоящее время является высокой (рис.2Б).

Таким образом, проведенные нами факты доказывают, что фундаментальная морфологическая дисциплина — гистология, цитология и эмбриология является не только основой для понимания и идентификации патологических процессов, материальный субстрат которых представлен структурными изменениями органов (изучаемых на патанатомии), но и определяет основной вектор в формировании клинического мышления студента-медика.



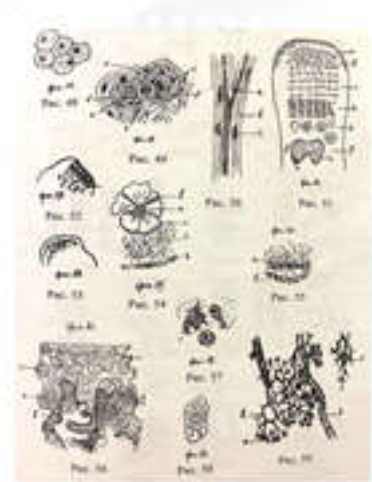
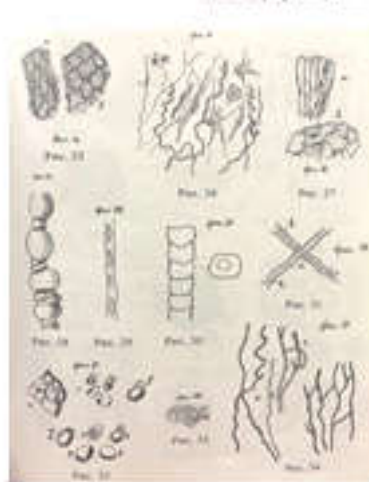
Проф. А. В. Немиллов.



А



Титульный лист и страничная заставка с рисунками из книги «Гистология по лекциям проф. Бабухина» Москва, 1872/3 гг.



Б

Рис. 2. Труды А.В. Немилова (А), А.И. Бабухина (Б)

Литература

1. Зуева, М. В. Фундаментальные науки и фундаментальная медицина / М. В. Зуева. — DOI: 10.15690/vgramn624 — Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2016. — № 1 (71). — С. 77–83.
2. Сидельникова, А. А. Визуализация микроструктур в учебном процессе дисциплины гистология, эмбриология, цитология / А. А. Сидельникова, Т. Г. Павлова. — Текст : электронный / Качественное профессиональное образование : современные проблемы и пути решения : материалы XIII научно-методической онлайн конференции с международным участием (Кемерово, 22 дек. 2021 г.) / Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России. — Кемерово : Кемеровский ГМУ, 2021. — С. 46-50. — URL: Сборник_XII Межрегиональной конференции.pdf (kemsmu.ru) (дата обращения: 23.08.2022).
3. Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело : Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12 августа 2020 г. № 988 [дата введения : 26 августа 2020 г.] : издание официальное. — Регистрационный № 59493. — URL: <https://base.garant.ru/74566342/> (дата обращения: 19.09.2-22). — Текст : электронный.
4. Затолокина, М. А. Роль морфологической дисциплины в формировании клинического мышления у студентов-медиков / М. А. Затолокина, Н. А. Никишина, Е. С. Затолокина. — Текст : непосредственный // Однораловские морфологические чтения — 2021 : материалы Всероссийской научной конференции с международным участием / Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2021. — С. 59-61.
5. Друзьев, А. П. Применение инновационных технологий в преподавании морфологии / А. П. Друзьев. — Текст : электронный // Современные наукоемкие технологии. — 2009. — № 11. — С. 41-49. — URL: <https://toptechnologies.ru/ru/article/view?id=25979> (дата обращения: 24.12.2021).
6. Купрюшин, А. С. Формирование клинического мышления при преподавании морфологических учебных дисциплин / А. С. Купрюшин, Н. В. Купрюшина, Ж. С. Вишнякова. — Текст : электронный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2015. — № 5-1. — С. 58-61. — URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=676> (дата обращения: 24.12.2021).

Затолокина Мария Алексеевна (контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»; 302038, Орел, ул. Октябрьская, д. 25. Тел. 8-951-088-42-83; e-mail: marika1212@mail.ru

В.А.Иванов

*Кафедра клинической анатомии и оперативной хирургии имени проф. М.Г. Привеса
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный университет имени
академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.*

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ В НОРМЕ И ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель исследования выявление особенностей строения и изменений правого предсердия (ПП) и межпредсердной перегородки (МПП), а также межпредсердных мышечных соединений в норме и при фибрилляции предсердий. Материалом для макроскопического исследования послужили 228 сердец лиц обоего пола, умерших от различных причин в возрасте от 35 до 72 лет.. Среди них 150 сердец без заболеваний сердечно-сосудистой системы (82 мужских сердец и 68 — женских) и 78 сердец с постоянной формой мерцательной аритмии (30 и 48 сердец соответственно). Для микроскопического исследования были взяты 11 сердец, лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы (5- мужских и 6 — женских сердец), а также 18 сердец больных, умерших от ишемической болезни сердца, в частности от фибрилляции предсердий. Среди них 10 мужских и 8 женских сердец. Возраст умерших во всех группах составил от 35 до 75 лет. Макроскопическое исследование включало — вскрытие по току крови, осмотр в целях выявления патологии. Измеряли длину и ширину сердца, длину МПП, а также ее ширину в трех точках: 1) в верхней части МПП (ширина 1), 2) в нижней части МПП (ширина 2), 3) в середине расстояния между предыдущими точками (ширина 3), максимальную толщину стенки ПП, высоту и длину овальной ямки (ОЯ). Микроскопическое исследование включало: заливку МПП в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной в 10 мкм, производили поперечные срезы МПП спереди назад от ее верхней точки до межжелудочковой перегородки через атриовентрикулярный узел (АВУ). Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. В результате проведенного исследования нами было установлено, что изменения показателей измерений, носят неравномерный характер и зависят от пола и возраста, а также от заболеваний сердца. У женщин в группе без заболеваний сердечно-сосудистой системы, были больше толщина ПП, ширина МПП в средней ее части, длина МПП, при этом, показатели ОЯ были одинаковыми у обоих полов. С возрастом были отмечены увеличения всех показателей, как у мужчин, так и у женщин. Они были наибольшими в старшей возрастной группе. Также было отмечен рост размеров МПП, толщины ПП, высоты и длины ОЯ в группе лиц с мерцательной аритмией. При проведении микроскопического исследования отличительной особенностью МПП у больных с мерцательной аритмией является наличие гипертрофии, жировой дистрофии кардиомиоцитов, липоматоза, а также уменьшение количества элементов проводящей системы сердца и изменение размеров основных показателей АВУ и истончение Х-структуры.

Ключевые слова: сердце, правое предсердие, межпредсердная перегородка, овальная ямка, фибрилляция предсердий.

V.A.Ivanov

*Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery named after prof. M.G. Weight gain
GBOUVPO «First St. Petersburg State University named after academician I.P. Pavlova»
Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg.*

STRUCTURAL FEATURES OF THE RIGHT ATRIUM AND INTERATRIAL SEPTUM IN NORMAL CONDITIONS AND IN ATRIAL FIBRILLATION

The purpose of the study was to identify the structural features and changes in the AD and the MPP, as well as interatrial muscle connections in normal conditions and in atrial fibrillation. The material for macroscopic study was 228 hearts of both sexes who died from various causes at the age of 35 to 72 years. arrhythmias (30 and 48 hearts, respectively). For microscopic examination, 11 hearts were taken, persons without diseases of the cardiovascular system (5 male and 6 female hearts), as well as 18 hearts of patients who died from coronary heart disease, in particular from atrial fibrillation. Among them are 10 male and 8 female hearts. The age of the deceased in all groups ranged from 35 to 75 years. Macroscopic examination included — autopsy by blood flow, examination in order to identify pathology. The length and width of the heart, the length of the MPS, and its width were measured at three points: 1. At the top of the MPS (width 1), 2. At the bottom of the MPS (width 2), 3. In the middle of the distance between the previous points (width 3), the maximum thickness of the PP wall, the height and length of the oval fossa (PO). The microscopic examination included: embedding the MPP in paraffin followed by the preparation of sections 10 µm thick; transverse sections of the MPP were made from front to back from its top point to the interventricular septum through the atrioventricular node (AVU). Sections were stained with hematoxylin-eosin and Van Gieson. As a result of the study, we found that changes in measurement indicators are uneven and depend on gender and age, as well as on heart disease. In women in the group without diseases of the cardiovascular system, the thickness of the RA, the width of the MA in its middle part, the length of the MA were greater, while the indicators of OT were the same in both sexes. With age, an increase in all indicators was noted, both in men and women. They were the largest in the older age group. There was also an increase in the size of the MPS, the thickness of the PP, the height and length of the OT in the group of individuals with atrial fibrillation. When conducting a microscopic examination, a distinctive feature of the MPP in patients with atrial fibrillation is the presence of hypertrophy, fatty degeneration of cardiomyocytes, lipomatosis, as well as a decrease in the number of elements of the cardiac conduction system and a change in the size of the main indicators of AVU and thinning of the X-structure.

Keywords: *heart, right atrium, atrial septum, fossa ovale, atrial fibrillation.*

Введение

Правый желудочек (ПЖ) и правое предсердие (ПП) являются важными структурами, которые выполняют множество жизненно важных физиологических функций в здоровом состоянии. На протяжении многих лет левый желудочек находился в центре внимания как биологов, так и патофизиологов, а правые отделы сердца считались скорее пассивными структурами, которые редко влияли на болезненные состояния [13]. Однако все чаще признается, что правый желудочек и ПП необходимы для функционирования нормальной физиологии кровообращения. Нарушения структур и функций ПЖ и ПП влияют на результаты лечения пациентов. Действительно, прогноз заболеваний легких, поражающих легочные

сосуды и болезнь левых отделов сердца тесно связаны с функцией правых камер сердца [11]. Разработка новых методов лечения в интервенционной аритмологии требует более подробного изучения морфологических особенностей правого предсердия, так как уточненные данные о строении и топографии расположенных в нем структур проводящей системы сердца имеет решающее значение для успешного хирургического лечения нарушений ритма [9]. До настоящего времени остается открытым вопрос о наиболее оптимальном месте имплантации электрода в правое предсердие для постоянной электрокардиостимуляции. При традиционном методе имплантации электрод проводится через верхнюю полую вену (ВПВ) и устанавливается в область ушка правого предсердия (ПП) [1], что увеличивает время возбуждения желудочков [10] и повышает риск развития хронической фибрилляции предсердий [12]. Более физиологичным способом считается предложенный недавно метод стимуляции миокарда из области перехода межпредсердного пучка (Бахмана) [6; 7]. Однако, для успешного позиционирования электрода в область пучка Бахмана (ПБ) необходимо более точное представление о его анатомических характеристиках и топографии [2]. В изученной нами литературе эти данные представлены недостаточно полно, а некоторые сведения имели противоречивый характер [3; 5]. Очень часто, в кардиологии, стали диагностироваться фибрилляции предсердий. К морфологии развития данного заболевания относят: расширение предсердий, дистрофию стенок предсердия, воспалительные изменения миокарда ПП. Наличие специализированных межузловых путей в предсердиях с прохождением их через межпредсердную перегородку (МПП) дискутируется многими авторами [14]. Скучные и весьма противоречивые сведения об анатомическом строении задних мышечных межпредсердных соединений, а также замедление проведения электрического импульса в районе задней части межпредсердной перегородки часто сравнивается с изоляционной фибрилляцией предсердий и диктует морфологам необходимость детального изучения морфологии не только МПП в целом, но и всего ПП и межпредсердных соединений в частности.

Цель исследования

Выявление особенностей строения и изменений ПП и МПП, а также межпредсердных мышечных соединений в норме и при фибрилляции предсердий.

Материал и методы

Материалом для макроскопического исследования послужили 228 сердец лиц обоего пола, умерших от различных причин в возрасте от 35 до 72 лет. Среди них 150 сердец без заболеваний сердечно-сосудистой системы (82 мужских сердец и 68 — женских) и 78 сердец с постоянной формой мерцательной аритмии (30 и 48 сердец соответственно). При отборе сердец, в группу практически здоровых лиц, пользовались следующими критериями: 1) насильственный характер смерти (механическая асфиксия, черепно-мозговая травма, несовместимая с жизнью); 2) масса сердца не более 450 г у мужчин и 350 г у женщин; 3) отсутствие в анамнезе наличия хронического заболевания сердца; 4) отсутствие на вскрытии рубцов в миокарде и следов нарушения кровоснабжения сердца. Для микроскопичес-

кого исследования были взяты 11 сердец, лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы (5 — мужских и 6 — женских сердец), а также 18 сердец больных, умерших от ишемической болезни сердца, в частности от фибрилляции предсердий. Среди них 10 мужских и 8 женских сердец. Возраст умерших во всех группах составил от 35 до 75 лет. Макроскопическое исследование включало — вскрытие по току крови, осмотр в целях выявления патологии. Измеряли длину и ширину сердца, длину МПП, а также ее ширину в трех точках: 1. В верхней части МПП (ширина 1), 2. В нижней части МПП (ширина 2), 3. В середине расстояния между предыдущими точками (ширина 3), максимальную толщину стенки ПП, высоту и длину овальной ямки (ОЯ). Микроскопическое исследование включало: заливку МПП в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной в 10 мкм, производили поперечные срезы МПП спереди назад от ее верхней точки до межжелудочковой перегородки через атриовентрикулярный узел (АВУ). Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Весь макроскопический материал исследования был разделен на две возрастные группы: 1) первый зрелый возраст; 2) второй зрелый возраст. Микроскопический материал, в связи с небольшим количеством исследований, по возрастам не распределяли. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, ранговый U -критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, а при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

В результате исследования нами было установлено, что в группе лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, толщина стенки ПП была больше у женщин, чем у мужчин, и составила $0,21 \pm 0,02$ см и $0,17 \pm 0,01$ см, соответственно. Ширина МПП в точке измерения 1 и 2, были практически одинаковыми, как у мужчин, так и у женщин. В крайней верхней точке измерения показатель был в среднем равен $0,54 \pm 0,01$ см, а в крайней нижней — $0,66 \pm 0,01$ см. При этом показатель толщины МПП в средней части был больше у женщин $0,69 \pm 0,02$ см, чем у мужчин — $0,66 \pm 0,01$ см. Длина МПП, в этой группе исследования, была также больше у женщин $4,18 \pm 0,12$ см, чем у мужчин $4,01 \pm 0,06$ см. Высота и длина ОЯ была одинакова как у мужчин, так и у женщин и составила $1,28 \pm 0,04$ см и $1,25 \pm 0,04$ см, соответственно. С возрастом, как у мужчин, так и у женщин, были

отмечены следующие положительные корреляции: толщина стенки ПП $r = 0,15$, $p = 0,035$, длина МПП — $r = 0,18$, $p = 0,013$, высота ОЯ — $r = 0,16$, $p = 0,025$. При сравнении показателей с группой постоянной формы мерцательной аритмии, нами были установлены следующие изменения. Увеличивались средние показатели толщины стенки ПП $t = 4,21$, $p < 0,001$, длина МПП $t = 3,31$, $p = 0,001$, ширина МПП в середине ее длины $t = 3,27$, $p = 0,001$, высота и длина ОЯ, соответственно: $t = 3,26$ и $t = 2,53$, $p < 0,001$. При микроскопическом исследовании в сердцах практически здоровых лиц было установлено, что во всех случаях все части перегородки (передний и задний перешейки, ОЯ) представлены пучками мышечных волокон. В перешейках МПП мышечные волокна были разнонаправленными. В заднем перешейки они имели горизонтальное (по 2–3 в каждом сердце), в переднем — косогоризонтальное направление. Пучок Бахмана встречался не во всех МПП и часто отсутствовал в группе с мерцательной аритмией. ОЯ во всех исследованных сердцах состояла из вертикально и косо направленных мышечных волокон в верхней и средней трети, в нижней трети — чаще из горизонтальных мышечных волокон. В большинстве случаев в субэпикардальном слое нижней трети переднего перешейка МПП определялась структура из веретенообразных и X-образных клеток. Это образование содержало сосуды, сопровождалось большим количеством нервных ганглиев и волокон. Общая микроскопическая картина данной группы характеризовалась нормальным положением мышечных волокон с отсутствием гипертрофии и дистрофии мышечных волокон. Гистологическая картина МПП в группе с мерцательной аритмией отличалась наличием выраженной гипертрофией мышечных волокон, жировой дистрофией кардиомиоцитов, большого количества нервных ганглиев, фиброза и липоматоза. Пучок Бахмана был выявлен только в трех случаях, а задний горизонтальный пучок только в пяти. Только в одном случае оба эти пучка были обнаружены вместе. В переднем перешейке МПП было больше, по сравнению с группой без мерцательной аритмии, мышечных волокон, которые напоминали элементы проводящей системы сердца. X-структура определялась во всех исследуемых сердцах. Были произведены измерения, в обеих группах, данной структуры и АВУ. В группе без заболеваний сердечно-сосудистой системы средние размеры X-структуры были следующие: длина — $4,9 \pm 1,3$ мм, высота — $9,0 \pm 8,0$ мм, толщина — $0,6 \pm 0,2$ мм, а в группе с аритмией — соответственно $6,1 \pm 1,2$ мм, $13 \pm 8,0$ мм, $0,3 \pm 0,1$ мм. При этом длина и высота X-структуры была больше в группе с мерцательной аритмией, а толщина — меньше, чем в группе контроля. Средние размеры АВУ в первой группе: длина — $3,7 \pm 1,2$ мм, высота — $9,1 \pm 4,3$ мм, толщина $0,9 \pm 0,5$ мм, что значительно было больше, чем во второй группе ($1,5 \pm 1,1$ мм, $6,2 \pm 2,5$ мм, $0,7 \pm 0,5$ мм соответственно).

Выводы

В результате проведенного исследования нами было установлено, что изменения показателей измерений, носят неравномерный характер и зависят от пола и возраста, а также от заболеваний сердца. У женщин в группе без заболеваний сердечно-сосудистой системы, были больше толщина ПП, ширина МПП в средней

ее части, длина МПП, при этом, показатели ОЯ были одинаковыми у обоих полов. С возрастом были отмечены увеличения всех изучаемых показателей, как у мужчин, так и у женщин. Они были наибольшими в старшей возрастной группе. Также было отмечен рост размеров МПП, толщины ПП, высоты и длины ОЯ в группе лиц с мерцательной аритмией, что вероятнее всего, связано с увеличением гемодинамической нагрузки на сердце в данной группе, и скорее всего с увеличением размеров самого сердца. При проведении микроскопического исследования отличительной особенностью МПП у больных с мерцательной аритмией является наличие гипертрофии, жировой дистрофии кардиомиоцитов, липоматоза, а также уменьшение количества элементов проводящей системы сердца и изменение размеров основных показателей АВУ и истончение Х-структуры. Полученные результаты, по-нашему мнению, будут интересны не только в теоретическом, но и практическом аспекте.

Литература

1. Диденко, М. В. Имплантация электрокардиостимулятора. Техника операции : краткое руководство / М. В. Диденко ; под ред. Г. Г. Хубулава. — Санкт-Петербург : Роза мира, 2006. — 45 с. — Текст : непосредственный.
2. Евтушенко, А. В. Типовые и половые особенности эхокардиометрических параметров правого предсердия сердца человека / А. В. Евтушенко. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2012. — Т. 1, № 1. — С. 84-86.
3. Пархоменко, Ю. Г. Особенности строения и топография синусно-предсердного узла проводящей системы сердца человека / Ю. Г. Пархоменко, А. В. Чукбар, О. А. Тишкевич. — Текст : непосредственный // Российские морфологические ведомости. — 2000. — № 1-2. — С. 69-73.
4. Старчик, Д. А. Морфологические и конституциональные особенности сердца с учетом антропометрического статуса и физического развития женщин зрелого и пожилого возраста : специальность 14.03.01 «Анатомия человека» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Старчик Дмитрий Анатольевич ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. — Москва, 2017. — 49 с. — Место защиты : Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. — Текст : непосредственный.
5. Чукбар, А. В. Различия в строении проводящей системы сердца человека и их прикладное значение : специальность 14.00.02 : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Чукбар Александр Владимирович ; Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова. — Москва, 1983. — 16 с. — Библиогр.: с. 15-16. — Место защиты : Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова. — Текст : непосредственный.
6. Bachmann, G. The Inter-Auricular time interval / G. Bachmann. — Text : visual // American Journal of Physiology. — 1916. — Vol. 41, № 3. — P. 309-320.
7. Bailin, S. J. Prevention of Chronic Atrial Fibrillation by Pacing in the Region of Bachmann's Bundle: Results of a Multicenter Randomized Trial / S. J. Bailin, S. Adler, M. Giudici M. — Text : visual // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. — 2001. — Vol. 12, № 8. — P. 912-917.
8. Harrild, D. A computer model of normal conduction in the Human Atria / D. Harrild. — Text : visual // Circulation Research. — 2000. — Vol. 87, № 7. — P. 25-36.

9. Ho, S.Y. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction / S. Y. Ho, R. H. Anderson, D. N. Sanchez-Quintana. — Text : visual // Cardiovascular Research. — 2002. — Vol. 54, № 2. — P. 325-336.
10. Markides, V. Characterization of Left Atrial Activation in the Intact Human Heart / V. Markides [et.al.]. — Text : visual // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 5. — P. 733-739.
11. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update / A. V. Noordegraaf, K. M. Chin, F. Haddad, F. [et. al.]. — Text : visual // European Respiratory Journal. — 2019. — 53 (1), 1801900.
12. Platonov, P. G. P-Wave Morphology: Underlying Mechanisms and Clinical Implications / P. G. Platonov. — Text : visual // Annals of Noninvasive Electrocardiology. — 2012. — Vol. 17, № 3. — P. 161-169.
13. Rodrigues, S. L. Cardiac ventricular weights recorded at the autopsy of healthy subjects who died of external causes / S. L. Rodrigues, E. B. Pimentel, M. J. Geraldo. — Text : visual // Arquivos Brasileiros De Cardiologia. / — 2007. — 89 (5). — 279–284.
14. Prakash, A. Regional right and left atrial activation patterns during single- and dual-site atrial pacing in patients with atrial fibrillation / A. Prakash [et. al.]. — Text : visual // The American Journal of Cardiology. — 1998. — Vol. 82, № 10. — P. 1197-1204.

Иванов Виталий Александрович (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, кор. 30, тел. +7-921-995-79-59, e-mail: vit70iv@mail.ru

**В.В. Иванова¹, О.Н. Серебрякова¹, А.С. Жигалина¹, А.В. Калиновский¹,
И.В. Суходоло¹, И.В. Мильто^{1,2}**

¹ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава
России, Томск, Россия

² ФГБУН Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск, Россия

ВЛИЯНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РОЖДЕНИЯ КРЫС НА ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОЗА КАРДИОМИОЦИТОВ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Проведено иммуногистохимическое выявление активированной каспазы 3 в кардиомиоцитах левого желудочка преждевременно рожденных (продолжительность внутриутробного периода развития 21 сутки, рождение на 1 сутки ранее срока) и доношенных (продолжительность внутриутробного периода развития 22 суток) самцов крыс линии Вистар на 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза крыс. У крыс, рожденных на 1 сутки ранее срока, не наблюдается интенсификации апоптоза кардиомиоцитов на 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза, в сравнении с доношенными крысами аналогичного возраста.

Ключевые слова: преждевременное рождение, постнатальное развитие, кардиомиоциты, апоптоз, эксперимент

**V.V. Ivanova¹, O.N. Serebryakova¹, A.S. Zhigalina¹, A.V. Kalinovskij¹,
I.V. Sukhodolo¹, I.V. Milto^{1,2}**

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

EFFECT OF PRETERM BIRTH IN RATS ON THE INTENSITY OF CARDIOMYOCYTE APOPTOSIS IN THE EARLY POSTNATAL PERIOD

Immunohistochemical detection of activated caspase 3 in the left ventricle cardiomyocytes of preterm (intrauterine period of development duration is 21 days, the birth is 1 day preterm) and full-term (intrauterine period of development duration is 22 days) male Wistar rats on the 1st and 7th days of the postnatal period of ontogenesis was carried out. In rats born 1 day preterm, there is no intensification of cardiomyocytes apoptotic death on the 1st and 7th days of the postnatal period of ontogenesis, in comparison with full-term peers.

Key words: preterm birth, postnatal development, cardiomyocytes, apoptosis, experimental study

Введение

У человека преждевременными родами (роды ранее 37 полных недель беременности) в мире ежегодно заканчивается 6–12 % всех беременностей и данный показатель не имеет тенденции к снижению [1]. Показано, что даже поздняя недоношенность ассоциирована с увеличением риска раннего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Начальные морфофункциональные перестройки сердца у людей, рожденных недоношенными, продемонстрированы уже в детском возрасте [3]. Для коррекции ремоделирования сердца и снижения риска раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у недоношенных детей, необходимо понимание патогенеза морфофункциональных изменений органов в постнатальном периоде онтогенеза, вызванных преждевременным рождением.

Гистологическое исследование может внести значительный вклад в раскрытие механизмов влияния преждевременного рождения на структурные перестройки органов в постнатальном периоде онтогенеза. Однако, гистологический анализ миокарда преждевременно рожденных детей невозможен по этическим причинам. Актуальным в этой связи являются экспериментальные исследования, результаты которых могут расширить представления о влиянии преждевременного рождения на постнатальный кардиоморфогенез. Согласно одной из гипотез, преждевременное рождение приводит к уменьшению пула кардиомиоцитов как за счет более раннего прекращения пролиферации кардиомиоцитов, так и за счет усиления их апоптотической гибели [4].

Цель исследования

Изучить влияние преждевременного рождения крыс на интенсивность апоптоза кардиомиоцитов левого желудочка на 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза.

Материал и методы

Эксперимент выполнен в соответствии с требованиями Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании лабораторных животных. Протокол исследования одобрен решением локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России № 8475/1 от 30.11.2020.

Исследование проведено на 20 крысах-самцах линии Вистар, рожденных в срок (контрольная группа, продолжительность внутриутробного периода развития – 22 суток) или на 1 сутки раньше срока (опытная группы, продолжительность внутриутробного периода развития – 21 сутки).

Доношенное и преждевременно рожденное потомство получено от интактных самок (3 мес, 180 ± 20 г) и самцов (2 мес, 180 ± 20 г) крыс линии Вистар. Для этого проводили ежедневный мониторинг стадии эстрального цикла самок крыс. В стадию проэструса к самкам на ночь подсаживали самца. Утром следующих суток крыс вновь отсаживали друг от друга, для верификации коитуса анализировали влагалищный мазок. День обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке считали 1-м днем беременности. Подкожным введением мифепристона (1 мл, 10 мг/кг массы тела, Sigma-Aldrich, США) у крыс вызывали преждевременное начало родов [5]. Инъекция крысам мифепристона на 20 сутки беременности в 100 % случаев приводила к началу родов на 21 сутки беременности. Потомство крыс, стимулированных мифепристоном, составило опытную группу животных. Контрольная группа сформирована из животных, рожденных в результате естественных родов (без инъекции мифепристона) на 22сутки беременности. Выведение крыс контрольной и опытной групп из эксперимента осуществляли на 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза.

Для иммуногистохимического исследования сердце крыс фиксировали в забуференном (рН=7,4) формалине 22–24 ч. Фиксированные сердца промывали в проточной воде, проводили через батарею изопропиловых спиртов Isoprep (БиоВитрум, Россия) и заливали в парафиновую смесь Histomix (БиоВитрум, Россия).

Срезы толщиной 5 мкм, изготовленные на микротоме HM335S (Thermo Fisher Scientific, Китай), монтировали на стекла с полилизинным покрытием и использовали для постановки иммуногистохимической реакции.

Иммуногистохимическое выявление активированной каспазы 3 (маркер апоптоза) в кардиомиоцитах левого желудочка крыс контрольной и опытной групп проводили с использованием первичных антител #9961 (Cleaved Caspase-3 (Asp175) Antibody) (Cell Signalling Technology, США). После температурной демаскировки антигенов в цитратном буфере (0,01M; pH=6,0) и блокирования эндогенной пероксидазы, на срезы наносили раствор первичных антител (1/500) на 45 мин при комнатной температуре (25°C). Для детекции иммуногистохимической реакции использовали набор Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit – Micro-polymer (Abcam, Великобритания). Срезы докрашивали гематоксилином Джилла (Биовитрум, Россия).

В миокарде левого желудочка крыс контрольной и опытной групп подсчитывали количество позитивно окрашенных на активированную каспазу 3 кардиомиоцитов. Подсчет вели в 5 различных полях зрения миокарда левого желудочка для каждого животного, а затем пересчитывали на 1 мм² площади миокарда. Когда размер образцов не позволял проанализировать 5 различных полей зрения миокарда левого желудочка из-за малого размера сердца, проводили исследование серийных срезов.

Статистический анализ провели при помощи SPSS 16.0 (IBM, США). Исследование выполнено на малых группах, поэтому для сравнения количества иммунопозитивных кардиомиоцитов преждевременно рожденных и доношенных крыс использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q₂₅; Q₇₅). Различия между показателями считали достоверными при уровне значимости $p > 0,01$.

Результаты и обсуждение

Помет крыс в эксперименте составил 12 ± 2 особей. Гибель крыс контрольной группы на протяжении эксперимента не наблюдалась. Крысы опытной группы характеризуются хорошей выживаемостью: среди крыс опытной группы наблюдали гибель 1. 2 животных в помете на 1–2 сутки постнатального периода онтогенеза. Преждевременно рожденные крысы являются перспективной моделью для изучения биологических эффектов недоношенности [6].

Толщина стенки левого желудочка крыс контрольной и опытной групп визуально увеличивается в ходе эксперимента, что соответствует быстрому росту животных и увеличению гемодинамической нагрузки на сердце с 1 по 7 сутки постнатального периода онтогенеза.

Активированная каспаза 3 является маркером апоптоза. Кардиомиоциты, в цитоплазме которых выявляется активированная каспаза 3, считали клетками, гибнущими по механизму апоптоза. Единичные гибнущие по механизму апоптоза кардиомиоциты определялись в миокарде крыс контрольной и опытной групп на 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза (рис. 1).

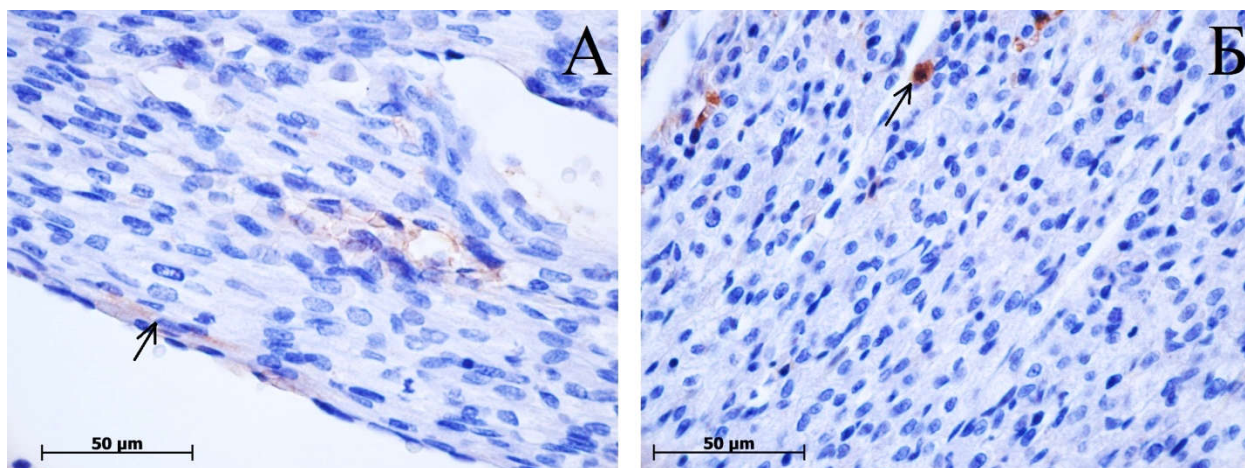


Рис. 1. Миокард левого желудочка крыс контрольной (А) и опытной (Б) групп, 7 сутки постнатального периода онтогенеза. Ув. $\times 630$. Иммуногистохимическое выявление активированной каспазы 3 с докраской гематоксилином Джилла. Стрелки указывают на иммунопозитивные кардиомиоциты

Динамика количества гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов стенки левого желудочка крыс отражена в таблице 1. Преждевременное рождение не сопровождается активацией апоптоза кардиомиоцитов в исследуемые сроки. Стоит отметить, что интересным представляется изучение влияния преждевременного рождения на интенсивность других видов клеточной гибели кардиомиоцитов (например, некроз и аутофагическая гибель). Одним из дальнейших направлений исследования является оценка влияния преждевременного рождения на интенсивность гибели кардиомиоцитов в отдаленном периоде онтогенеза.

Таблица 1

Количество иммунопозитивных (маркер – активированная каспаза 3) кардиомиоцитов левого желудочка преждевременно рожденных и доношенных крыс, шт. в 1 мм², Me (Q₂₅; Q₇₅)

Экспериментальная группа	Постнатальный период онтогенеза	
	1 сутки	7 сутки
Контрольная группа	0 (0; 1,0)	0 (0; 0)
Опытная группа	0 (0; 1,0)	0 (0; 0)

Примечание: уровень значимости принят $p < 0,01$.

Заключение

Таким образом, у крыс, рожденных на 1 сутки раньше срока, не наблюдается интенсификации апоптоза кардиомиоцитов на 1 и 7 сутки постнатального периода онтогенеза, в сравнении с доношенными животными аналогичного возраста.

Литература

1. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity / S. Beck, D. Wojdyla, L. Say [et al.]. – Text : visual // Bull. World Health Organ. – 2010. – 88 (1) : 31-8.

2. Абраров, Р. А. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков, родившихся поздними и умеренными недоношенными / Р. А. Абраров, Л. Д. Панова. — Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 4. — С. 172.
3. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm / C. Y. L. Aye, A. J. Lewandowski, P. Lamata [et al.]. — Text : visual // *Pediatr. Res.* — 2017. — 82 (1). : 36-46.
4. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease / J. G. Bensley, V. K. Stacy, R. De Matteo [et al.] — Text : visual // *Eur. Heart J.* — 2010. — 31 (16) : 2058-66.
5. Induction of preterm birth in mice by RU486 / D. J. Dudley, D. W. Branch, S. S. Edwin, M. D. Mitchell. — Text : visual // *Biol. Reprod.* — 1996. — 55 (5) : 992-5.
6. A Preterm Rat Model for Immunonutritional Studies / B. Grases-Pinty, P. Torres-Castro, M. Abril-Gil. [et al.]. — Text : visual // *Nutrients.* — 2019. — 11 (5) : 999.

Иванова Вера Владимировна (контактное лицо) — доцент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, канд. биол. наук, 634050 г. Томск, Московский тракт 2, 901-101 (1824), ivvera 92@rambler.ru

Е.Е.Иванова, В.В.Логачева, Э.Ф.Кудаева

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко,
Воронеж, Россия*

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГИБКИХ НАВЫКОВ «SOFT SKILLS» У СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ

Современный ритм жизни, всеобщая цифровизация, доступность информации и ее стремительное обновление определяют формирование новых требований к компетенциям специалистов. Успех в профессиональной сфере в целом зависит от уровня сформированности «гибких» навыков. Студенты первого и второго курса, получающие фундаментальные знания по морфологическим дисциплинам, являются целевой аудиторией, поскольку формирование гибких навыков наиболее эффективно происходит в возрасте до 20 лет. Интернационализация медицинского образования повлекла динамичную трансформацию профессиональных компетенций, как педагогов, так и обучающихся по программам высшего образования. В статье акцентирована необходимость персонализированной и профессиональной адаптации обучающихся к университетской форме обучения, с применением рефлексивных технологий, что является компетентностной задачей педагогов высшей школы. Таким образом, внедрение современных педагогических технологий, направленных на развитие «гибких навыков» при изучении морфологических дисциплин, способствует формированию клинического мышления у студентов-первокурсников и дальнейшему развитию конкурентноспособности медицинских кадров.

Ключевые слова: критическое мышление, надпрофессиональные навыки, креативность, гибкое мышление, soft skills.

E.E.Ivanova, V.V.Logacheva, E.F. Kudaeva

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

«SOFT SKILLS»-DEVELOPMENT FOR FIRST YEAR STUDY STUDENTS

The modern rhythm of life, universal digitalization, the availability of information and its rapid updating predetermine the formation of new requirements for the competencies of specialists. Success in the professional field as a whole depends on the level of formation of «flexible» skills. First- and second-year students receiving fundamental knowledge in morphological disciplines are the target audience, since the formation of flexible skills most effectively occurs at the age of 20. The internationalization of medical education has led to a dynamic transformation of professional competencies of both teachers and students of higher education programs. The article emphasizes the need for personalized and professional adaptation of students to the university form of education, with the use of reflexive technologies, which is the competence task of a higher school teacher. Thus, the introduction of modern pedagogical technologies aimed at developing «flexible skills» in the study of morphological disciplines contributes to the formation of clinical thinking among first-year students and ensures the competitiveness of medical personnel.

Keywords: critical thinking, supra-professional skills, creativity, flexible thinking, soft skills.

Введение

Развитие технологий, цифровизация, рост сферы услуг, увеличение количества нестандартных задач как в ежедневной профессиональной деятельности, способствует формированию новых требований к компетенции специалистов [1, 3]. Так, из приведённых Гарвардским университетом, Фондом Карнеги и Стэнфордским научно-исследовательским институтом исследований следует, что успех в профессиональной сфере на 75 % зависит именно от уровня сформированности «гибких» (надпрофессиональных) навыков и лишь на 25 % от профессиональных, или «жёстких» навыков [5].

Интернационализация медицинского образования повлекла динамичную трансформацию профессиональных компетенций, как педагогов, так и обучающихся по программам высшего образования [6, 8]. Согласно классификации задач, предложенной датским профессором Йенсом Расмуссенем, всех занятых на рынке труда можно разделить на три категории: «Умение» (выполнение типовых задач), «Правило» (рутинная работа) и «Знание». К сотрудникам, стремящимся занять экономический сектор категории «Знание», предъявляются критические и категоричные требования: высокий уровень профессионального образования, длительный цикл подготовки, широкий кругозор. Это преподаватели, врачи, ученые, высококвалифицированные инженеры, руководители и другие. В экономически развитых странах отмечается тенденция к изменению структуры рынка труда, ориентированная на сотрудников, способных к аналитической работе, импровизации, творчеству, работе в условиях неопределенности. что является одним из ключевых показателей глобальной конкурентоспособности страны, причем со временем значимость этого фактора будет только расти.

Под влиянием технологических и макроэкономических трендов уже сегодня конкурентоспособность кадров определяется не столько профессиональными навыками и знаниями, сколько развитием универсальных компетенций (Россия 2025: от кадров к талантам, табл. 1).

Известно, что формирование гибких навыков наиболее эффективно в возрасте до 20 лет [3]. То есть, студенты первого и второго курса, получающие фундаментальные знания по морфологическим дисциплинам, являются целевой аудиторией для деятельности педагогов высшего образования. Кроме того, кроссдисциплинарная конгруэнтность морфологических дисциплин и физиологии в тандеме с клиническими подразделениями и учреждениями здравоохранения, обеспечивают преемственность профессиональных компетенций студентов [2]. Применение профессиональных педагогических компетенций обусловлено поиском тех обучающих технологий, которые способствовали бы развитию soft skills на практических занятиях и лекциях. К примеру, креативность в принятии решений развивается проведением мастер-классов, тренингов, организацией публичных выступлений, проведение дискуссий, деловых игр, вовлечение в общественную/шефскую/волонтерскую работу, увеличение времени практических занятий [5, 7].

Целевая модель компетенций 2025

Когнитивные навыки		Социально-поведенческие навыки			
<p>Саморазвитие</p> <ul style="list-style-type: none"> • самосознание • обучаемость • восприятость критики и обратная связь • любознательность 	<p>Организованность своей деятельности</p> <ul style="list-style-type: none"> • управление ресурсами 	<p>Управленческие навыки</p> <ul style="list-style-type: none"> • приоритизация постановки задач • формирование команд • развитие и мотивирование других • делегирование 	<p>Коммуникация</p> <ul style="list-style-type: none"> • презентационные • письменные • переговорные • открытость 	<p>Межличностные навыки</p> <ul style="list-style-type: none"> • работа в команде • этичность • эмпатия • клиентоориентированность • управление стрессом • адекватное восприятие критики 	<p>Межкультурное взаимодействие</p> <ul style="list-style-type: none"> • осознанность • социальная ответственность • кроссфункциональное и кросс-дисциплинарное взаимодействие • иностранные языки и культуры
<p>Достижение результатов</p> <ul style="list-style-type: none"> • ответственность • принятие риска • настойчивость в достижении целей • инициативность 		<p>Решение нестандартных задач</p> <ul style="list-style-type: none"> • креативность, в том числе умение видеть возможности • критическое мышление 	<p>Цифровые навыки</p>		<p>Управление информацией</p> <ul style="list-style-type: none"> • обработка и анализ данных
		<p>Адаптивность</p> <ul style="list-style-type: none"> • работа в условиях неопределенности 	<p>Создание систем</p> <ul style="list-style-type: none"> • программирование • разработки приложений • проектирование производственных систем 		

Материал и методы исследования

В статье опубликована авторская позиция по проблеме формирования над-профессиональных навыков (soft skills) у студентов-первокурсников, обучающихся по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология», в соответствии с рабочими программами ФГОС 3++. На основе контекстуального анализа отечественных и зарубежных публикаций, а также личного педагогического опыта, представлены психологические особенности студентов-первокурсников. Акцентируется необходимость персонализированной и профессиональной адаптации обучающихся к университетской форме обучения, с применением рефлексивных технологий — компетентностная задача педагога высшей школы. Разработаны и предложены современные педагогические технологии, используемые на практических занятиях по преподаваемой дисциплине.

Результаты и обсуждение

Развитие soft skills у студентов-первокурсников всех факультетов осуществляется во время проведения практических и лекционных занятий по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология». Персонализированный педагогический подход для развития гибких навыков применяется при подготовке студентов к публичным выступлениям на конференциях, организуемых кафедрой гистологии, университетом и другими организациями, занимающимися профессиональной подготовкой медицинских кадров.

На текущих практических занятиях по гистологии студенты развивают навыки и умения применения теоретических знаний в практической деятельности: совместно с преподавателем обсуждаются и выявляются диагностические критерии морфологических структур тканей и органов, а затем, на основании этих критериев, осуществляется микроскопирование гистологических препаратов и их идентификация. Работа с микропрепаратами может усложниться, если преподаватель предложит коллективное задание: распознать указанную структуру из пройденного материала или структуру, строение которой ранее не обсуждалось. Смоделированная таким образом педагогическая задача способствует развитию нестандартного мышления, формирует навык работы в новых условиях, способствует рефлексии и развивает умение работать в коллективе. Решение ситуационных задач также способствует интеграции теоретических знаний в практическую деятельность. В процессе размышлений важно акцентировать внимание на том, что этот процесс направлен не на оценочный результат (не критиковать и не хвалить), а на рефлексии: размышление о том, что нужно улучшить, что нужно сделать, что поставить в качестве приоритета и соответствует ли это заранее установленным стандартам.

Студенты первых и вторых курсов всех факультетов, обучающихся на кафедре гистологии, привлекаются к работе в студенческих научных кружках, что также способствует развитию коммуникационных навыков, инициативности и креативности.

Заключение

Интеграция современных педагогических технологий, направленных на развитие «гибких навыков» при изучении морфологических дисциплин, способству-

ет формированию клинического мышления у студентов-первокурсников и дальнейшему развитию конкурентноспособности медицинских кадров.

Литература

1. Богачева, О. А. Формирование системы гибких навыков (soft skills) у студентов в условиях современного рынка труда / О. А. Богачева. — Текст : непосредственный // International Journal of Professional Science. — 2021. — № 2. — С. 5-9.
2. Иванова, Е. Е. Форсайт в системе медицинского высшего профессионального образования / Е. Е. Иванова, З. А. Воронцова, С. С. Селявин. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2017. — № 5. — С. 17.
3. Платонова, У. Ф. Развитие soft skills при работе студентов с различными веб-технологиями / У. Ф. Платонова. — Текст : непосредственный // Вопросы педагогики. — 2020. — № 12-1. — С. 236-243.
4. Сорокопуд, Ю. В. Soft skills («мягкие навыки») и их роль в подготовке современных специалистов / Ю. В. Скоропуд, Е. Ю. Амчиславская, А. В. Ярославцева. — Текст : непосредственный // Мир науки, культуры, образования. — 2021. — № 1 (86). — С. 194-196.
5. Шайхутдинова, Х. А. Формирование soft skills в процессе подготовки студентов к успешной профессиональной деятельности / Х. А. Шайхутдинова. — Текст : непосредственный // Поволжский педагогический вестник. — 2020. — Т. 8, № 2 (27). — С. 99-106.
6. Loneliness at Universities: Determinants of Emotional and Social Loneliness among Students / K. Diehl, C. Jansen, K. Ishchanova, J. Hilger-Kolb. — doi: 10.3390/ijerph15091865. — Text : electronic // Int J Environ Res Public Health. — 2018. Vol. 29. — № 15 (9). — P. 1865.
7. Mackintosh-Franklin, C. Pedagogical principles underpinning undergraduate nurse education in the UK: a review / C. Mackintosh-Franklin C. // Nurse Educ Today [Internet]. — 2016. — May — 40 : 118-22. doi: 10.1016/j.nedt.2016.02.015.
8. Ratka, A. Empathy and the Development of Affective Skills / A. Ratka. — doi: 10.5688/ajpe7192. — Text : electronic // Am J Pharm Educ. — 2018. — Vol. 82, № 10. — P. 7192.

Иванова Елена Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры гистологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: 89155999981@mail.ru

А.К.Имаева, Т.И.Мустафин, Л.А.Шарафутдинова, И.И. Хидиятов

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖИРОВЫХ КЛЕТОК ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ВНЕОРГАННОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Целью исследования была морфологическая характеристика и оценка реактивных изменений жировой ткани парапанкреатической и отдаленных от поджелудочной железы локализаций при остром деструктивном панкреатите. Проведен морфологический анализ с морфометрическими исследованиями фрагментов жировой ткани клетчатки в проекции поджелудочной железы, субэпикардальной области, малого маза и подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. В результате определены признаки выраженных нарушений метаболической и синтетической активности адипоцитов изучаемых локализаций.

Ключевые слова: *острый деструктивный панкреатит, жировая ткань, морфология*

A.K. Imaeva, T.I. Mustafin, L.A. Sharafutdinova, I.I. Khidiyatov

Bashkir State Medical University

FUNCTIONAL STATE OF FAT CELLS OF THE ORGANISM IN ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS WITH DAMAGE OF EXTRAORGAN ADIPOSE TISSUE

The aim of the study was the morphological characterization and evaluation of reactive changes in the adipose tissue of the parapancreatic and distant from the pancreas localizations in acute destructive pancreatitis. A morphological analysis was carried out with morphometric studies of fragments of adipose tissue in the projection of the pancreas, subepicardial region, small smear and subcutaneous adipose tissue of the anterior abdominal wall. As a result, the signs of pronounced disorders of the metabolic and synthetic activity of adipocytes of the studied localizations were determined.

Keywords: *acute destructive pancreatitis, adipose tissue, morphology*

Введение

Проблема острого панкреатита остается актуальной. Отмечают увеличение летальности, что связано с учащением в группе панкреатитов деструктивных его форм [1]. Большинство осложнение острого деструктивного панкреатита связано с вовлечением в гнойно-некротический процесс прилежащей жировой ткани [3]. Характерно поражение парапанкреатической жировой клетчатки, затем по анатомическим каналам и путям наименьшего сопротивления деструктивный процесс охватывает и более отдаленные участки. Жировые клетки различной локализации по-разному реагируют на повреждение [2,4]. Изучение особенностей реактивных изменений различных участков жировой ткани при остром деструктивном панкреатите может способствовать большему пониманию механизма развития осложнений и в определении прогноза заболевания.

Цель исследования

Изучение реактивных метаболических процессов жировых клеток парапанкреатической и отдаленной локализации при остром деструктивном панкреатите с поражением внеорганный жировой ткани.

Материал и методы

Материалом исследования были фрагменты жировой ткани указанных локализаций у пациентов с острым деструктивным панкреатитом и при интактной поджелудочной железе. При выборе пациентов учитывался нормостенический тип телосложения и умеренный тип питания. Фрагменты жировой ткани забирались из парапанкреатической клетчатки в области головки, тела и хвоста поджелудочной железы, а также в области эпикарда, подкожной жировой клетчатки передней стенки живота размером 1×1 см. с последующей фиксацией в 10 %-растворе нейтрального формалина. После фиксации производилась парафинизация и далее гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Обзорный анализ микропрепаратов проводился с помощью сканирующего микроскопа 3DHistech PANORAMIC 250 Flash 3. Съемка гистологических препаратов производилась в 10 полях зрения. Морфометрические исследования проводили с помощью морфометрической программы управления и анализа изображений 3DHistech slideViewer. В ходе исследования определяли площадь адипоцитов, ядерно-цитоплазматическое соотношение в клетках.

Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании при остром деструктивном панкреатите выявлены значительные признаки структурно-функциональных нарушений в жировых клетках изучаемых локализаций, как вблизи деструктивного процесса, так и в жировой ткани отдаленных локализаций. Патоморфологические изменения в ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке характеризовались выраженным отеком жировой ткани, очагами жирового некроза, с поверхности разреза стекала мутноватая жидкость. Нередко определялись очаги геморрагического пропитывания, гнойного расплавления. В некоторых случаях, особенно затянувшемся варианте течения, обнаруживались секвестры, очаги разрастания соединительной ткани. Микроскопические изменения в жировой ткани при инфицированном панкреонекрозе характеризовались выраженными воспалительными процессами, расстройствами гемодинамики.

Морфометрические исследования включали измерение площади жировых клеток и ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках. Статистически значимые различия в площади жировых клеток связаны, судя по данным авторов связаны также и с депонирующей функцией клеток парапанкреатической области и малого таза. При остром деструктивном панкреатите мы наблюдали увеличение площади жировых клеток во всех изучаемых областях (табл. 1). Это связано с изменением метаболической активности клеток на фоне тяжелого деструктивного процесса в ткани поджелудочной железы.

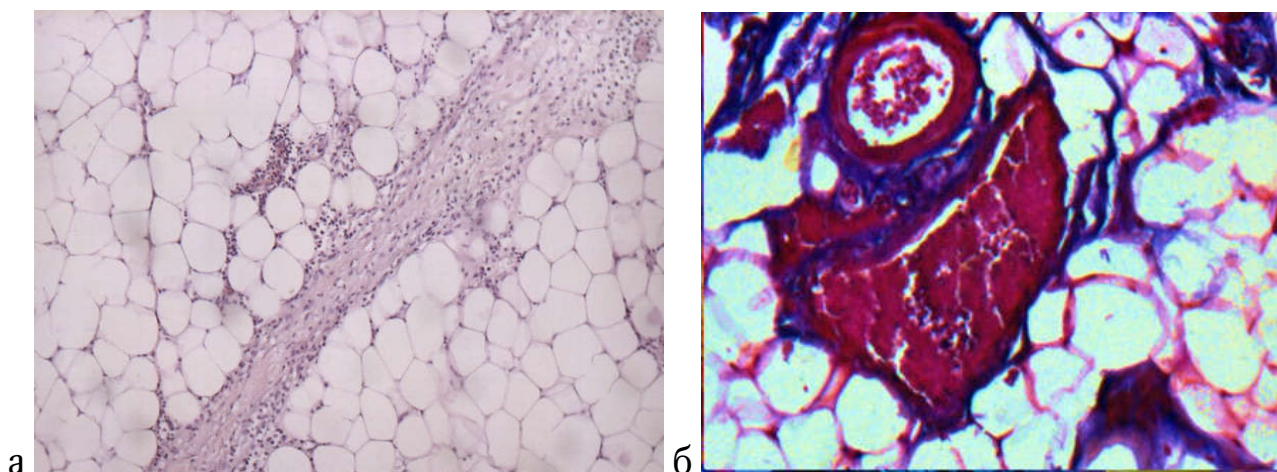


Рис. 1. Микрофото. Пациент с острым деструктивным панкреатитом. Парапанкреатическая жировая клетчатка в области тела поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите: а – картина разлитого гнойного воспаления с отеком волокнистой стромы и диффузной нейтрофильной инфильтрацией, Окраска гематоксилином и эозином, ув.100; б – часть жировых клеток растянуты, границы нечеткие, в микрососудах определяется стаз, коллагеновые волокна набухшие. Окраска по Маллори, ув.400

Морфометрические исследования включали измерение площади жировых клеток и ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках. Статистически значимые различия в площади жировых клеток связаны, судя по данным авторов связаны также и с депонирующей функцией клеток парапанкреатической области и малого таза. При остром деструктивном панкреатите мы наблюдали увеличение площади жировых клеток во всех изучаемых областях (табл. 1). Это связано с изменением метаболической активности клеток на фоне тяжелого деструктивного процесса в ткани поджелудочной железы.

Таблица 1

Площадь жировых клеток (мкм²) различной локализации в контрольной группе и при остром деструктивном панкреатите (M ± m)

№	Локализация жировой ткани	Контрольная группа, n=9	Пациенты с острым деструктивным панкреатитом, n=26
1	Парапанкреатическая клетчатка	6159,9±194,7	8872,8±322,8*
2	Подкожная жировая клетчатка в области живота	775,1±29,3	390,1±20,5*
3	Субэпикардальная клетчатка	381,6±11,4	351,3±8,3**
4	Клетчатка малого таза	4862,8±552,8	7604,8±800,5**

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,001$, ** – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Известно, что жировые клетки способны к продукции биологически активных веществ (адипоцитокينات), основное свойство которых – участие в регуляции обменных процессов на местном и системном уровнях. Определение площади ядер

адипоцитов служит важным составляющим в оценке уровня метаболизма и компенсаторных способностей жировой ткани. Все обозначенное свидетельствует о наступлении локальных и системных изменений в жировой ткани при остром деструктивном панкреатите. Видно, что метаболические процессы усилены, что определяется даже на уровне определения площади клеток (табл.1). Это позволяет определить состояние жировой ткани определенных локализаций, где возрастает метаболическая активность.

Измерение ядерно-цитоплазматического соотношения позволяет судить о выраженности дистрофических процессов в адипоцитах изучаемых локализаций.

Ядерно-цитоплазматическое соотношение при остром деструктивном панкреатите меняется в сторону ядра, что связано с усилением обменных процессов в ядре, распадом ядра (табл.2). Несмотря на то, что субэпикардальная клетчатка, малый таз, а также подкожно-жировая клетчатка передней брюшной стенки располагаются вдали от поджелудочной железы, изменения в ядре свидетельствуют о нарастании его синтетической активности при остром деструктивном панкреатите. Признаки активации метаболизма в жировых клетках отдаленной от деструктивно измененной поджелудочной железы, во многом свидетельствуют о системности ответа на повреждение при остром деструктивном панкреатите.

Таблица 2

Ядерно-цитоплазматическое соотношение в адипоцитах различной локализации в контрольной группе и при остром деструктивном панкреатите, (M ± m)

№	Локализация жировой ткани	Контрольная группа, n=9	Пациенты с острым деструктивным панкреатитом, n=26
1	Парапанкреатическая клетчатка	0,006±0,001	0,010±0,001***
2	Подкожная жировая клетчатка в области живота	0,010±0,001	0,021±0,002*
3	Субэпикардальная клетчатка	0,006±0,001	0,009±0,001*
4	Клетчатка малого таза	0,007±0,001	0,011±0,002*

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,001$, ** – статистически значимые различия при $p < 0,01$, *** – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Выводы

Как свидетельствуют многие данные, при некоторых заболеваниях в жировой ткани, в зависимости от локализации, возникают различные морфофункциональные изменения. Нами были выявлены реактивные изменения в жировой ткани близкой и отдаленной от деструктивно измененной поджелудочной железы локализации, что подтверждает данные источников. При оценке прогрессирования гнойно-некротического процесса при остром деструктивном панкреатите, данные результаты могут быть полезны для формирования представления о системном ответе жировой ткани.

Литература

1. Имаева, А. К. Контрастирование забрюшинного пространства при различных вариантах острого деструктивного панкреатита / А. К. Имаева, Т. И. Мустафин. — Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2018. — Т.11, №4. — С. 264-267.
2. Романцова, Т. И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т. И. Романцова, Ю. П. Сыч. — Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т. 16, № 4. — С. 3–17.
3. Acharya, C. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis / C. Acharya, S. Navina, VP Singh. — Text : visual // Pancreatology. — 2014. — 14 (5) : 403-408.
4. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis / L. Sempere, J. Martinez, E. de Madaria [et al.]. — Text : visual // Pancreatology. — 2008. — 8 : 257–264.

Имаева Альфия Камилевна (контактное лицо) — заведующий кафедрой гистологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, к.м.н., доцент, 450000, РБ, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, +7(347)2728673, alfia.imaeva@mail.ru

О.Н.Ковалёва, Ю.О.Жариков, А.Н.Гаджихмедова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Биоимпедансный анализ является скрининговым методом диагностики компонентного состава тела человека. В результате сравнительной оценки компонентного состава тела студентов старших курсов было выявлено, что средние значения индекса массы тела, скелетно-мышечной массы, индекса тощей массы, активной клеточной массы выше у юношей, а жировая масса — у девушек. Данные значения свидетельствуют о высокой физической активности юношей. Распространенный соматотип среди юношей — сбалансированный мезоморфный, среди девушек — центральный. Среди девушек были определены высокие значения индекса талия-бедра. Полученные данные дополняют сведения, которые помогают специалистам разрабатывать системные решения по формированию здоровой среды для подрастающего поколения.

Ключевые слова: *Биоимпедансный анализ, индекс массы тела, студенты, компонентный состав тела.*

O.N.Kovaleva, Yu.O.Zharikov, A.N.Gadziakhmedova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

EVALUATION OF INDICATORS OF BIOIMPEDANCE METRY IN SENIOR STUDENTS OF A MEDICAL UNIVERSITY

Bioimpedance analysis is a screening method for diagnosing the component composition of the human body. As a result of a comparative assessment of the body composition of senior students, it was found that the average values of body mass index, skeletal muscle mass, lean mass index, active cell mass are higher in boys, and fat mass in girls. These values indicate the high physical activity of young men. A common somatotype among boys is balanced mesomorphic, among girls it is central. Among the girls, high values of the waist-hip index were determined. The data obtained complement the information that helps specialists develop system solutions for the formation of a healthy environment for the younger generation.

Keywords: *bioimpedance analysis, BMI, students, complete body composition.*

Введение

Оптимальный компонентный состав тела человека, соотношение жировой массы и массы скелетной мускулатуры, являются одним из ключевых факторов поддержания здоровья и хорошего самочувствия в течение долгих лет жизни. Оценка состава тела дает общее представление не только о пищевом статусе человека, но и о его функциональных возможностях, что может быть полезно для диетологов, практикующих врачей, ученых и спортсменов [5, 8, 9]. На компонентный состав тела большое влияние оказывает образ жизни (характер питания, вредные привычки, уровень двигательной активности) [6]. Биоимпедансный анализ является методом быстрой диагностики состава тела человека с помощью измерения электрического сопротивления между разными точками на коже человека [1, 3, 7].

Цель исследования

Оценка компонентного состава тела студентов старших курсов медицинского ВУЗа.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 студентов старших курсов в возрасте 20-23 лет (13 юношей и 7 девушек). Был проведен комплекс обследования, включавший антропометрию и анализ состава тела при помощи прибора ABC-01 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия). Сравнение совокупностей по количественным признакам (непараметрический анализ) проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

По методологическим требованиям были оценены антропометрические параметры обучающихся: рост, окружность талии, окружность бедер, соотношение талии и бедер (табл. 1). Индекс соотношения талии и бедер используется для определения висцерального ожирения и риска развития метаболического синдрома [3]. При оценке индивидуальных значений индекса талия-бедра повышенные значения были обнаружены у 2 (28,57 %) девушек. У юношей данный параметр находился в пределах нормы.

Таблица 1

Антропометрические параметры девушек и юношей

Параметр	Девушки (n=7)	Юноши (n=13)	Статистическая значимость
Рост (см)	165,14 ± 6,4	172,26 ± 4,3	U=13; p=0,00805
Окр. талии (см)	66,57 ± 4,62	77,85 ± 11,9	U= 18; p=0,02818
Окр. бедер (см)	88,7 ± 5,56	81,95 ± 5,91	U=15; p=0,04301
Соотношение т/б	0,79 ± 0,14	0,96 ± 0,07	U= 9,5; p=0,00320

В результате биоимпедансного исследования были определены параметры состава тела: масса тела, индекс массы тела (ИМТ), скелетно-мышечная масса (СММ), индекс тощей массы (ИТМ), жировая масса (ЖМ), активная клеточная масса (АКМ) (табл. 2). Значения массы тела, ИМТ, СММ, ИТМ, АКМ у юношей были существенно выше, чем у девушек. При этом ЖМ, наоборот, была выше у девушек: максимальное значение достигало 24,55 кг (35 % от массы тела), минимальное — 11,1 кг (21,3 % от массы тела). У юношей максимальная ЖМ составила 23,3 кг (27,4 % от массы тела), минимальная — 7 кг (10,2 % от массы тела). Избыточное содержание жировой ткани принято трактовать как фактор риска развития сердечно-сосудистых и других патологий [2].

АКМ определяется массой мышц (обусловлена физическими нагрузками), внутренних органов и нервных клеток [3]. Таким образом, средние значения параметров СММ и АКМ позволяют сделать вывод о более высокой тренированности юношей.

Несмотря на высокие значения массы тела и ИМТ юношей, ЖМ девушек была выше, поскольку ИМТ не дифференцирует жировую ткань от мышечной массы. Следовательно, ИМТ не является достоверным диагностическим критерием ожирения, большей информативностью обладают параметры компонентного состава тела.

Таблица 2

Показатели состава тела девушек и юношей

Показатель	Девушки (n=7)	Юноши (n=13)	Статистическая значимость
Масса тела (кг)	58,33 ± 7,83	76,05 ± 9,28	U=8; p=0,00071
ИМТ (кг/кв.м)	22,56 ± 3,94	25,62 ± 2,94	U=19; p=0,03930
СММ (кг)	20,54 ± 3,38	28,5 ± 5,38	U=12; p=0,00238
ИТМ (кг)	14,67 ± 3,08	20,19 ± 1,53	U=7,5; p=0,00079
ЖМ (кг)	18,57 ± 5,98	16,08 ± 5,14	U=9,5; p=0,00381
АКМ (кг)	23,67 ± 2,1	32,06 ± 6,35	U=10; p=0,00351

Была проведена оценка соматотипа по схеме Хит-Картера в программном обеспечении биоимпедансного анализатора. Среди юношей представителей сбалансированного мезоморфного соматотипа 5 (38,46 %), эктомезоморфного — 3 (23,08 %), мезо-экто — 1 (7,69 %), мезоэкторморфного — 2 (15,38 %). Представительниц центрального соматотипа 3 (42,86 %), сбалансированного мезоморфного — 1 (14,29 %), мезоэндоморфного — 1 (14,29 %), эндомезоморфного — 2 (28,57 %).

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у юношей 20–23 лет наблюдается повышение показателей, характеризующих уровень двигательной активности и общего физического развития, а у девушек увеличивается распространенность избыточного содержания жировой ткани и ожирения. У 28,57 % девушек выявлены высокие значения индекса талия-бедра, необходимо проведение дополнительных исследований для исключения висцерального ожирения. Среди юношей превалировал сбалансированный мезоморфный соматотип (38,46 %), среди девушек — центральный (42,86 %).

Метод биоимпедансного анализа может быть положен в основу превентивной медицины и определения направления коррекции гармоничного физического развития юношей и девушек. Диагностическая ценность методики проявлена в широком диапазоне клинических ситуаций. Полученные данные дополняют сведения, которые помогают специалистам разрабатывать системные решения по формированию здоровой среды для подрастающего поколения.

Литература

1. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, И. Н. Гайворонский, Н. Г.

- Ничипорук. — Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2017. — Т. 12, №. 4. — С. 365-384.
2. Ибрагимов, В. В. К вопросу о распространении ожирения, его причинах и последствиях / В. В. Ибрагимов. — Текст : непосредственный // Студенческий вестник. — 2021. — №. 23-3. — С. 53-56.
 3. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, С. Г. Руднев. — Москва : Наука, 2009. — 392 с. — ISBN 978-5-02-036696-1. — Текст : непосредственный.
 4. Биоимпедансный анализ в клинической практике / Н. К. Перевощикова, И. А. Селиверстов, С. А. Дракина, Н. С. Черных. — Текст : непосредственный // Мать и дитя в Кузбассе. — 2021. — №. 3 (86). — С. 11-20.
 5. Современные методы анализа композиционного состава тела / А. С. Самойлов, А. В. Жолинский, Н. В. Рылова [и др.]. — Текст : непосредственный // Практическая медицина. — 2022. — Т. 20, №. 1. — С. 21-26.
 6. Хабибрахманов, Р. И. Компоненты массы тела в зависимости от уровня двигательной активности и образа жизни / Р. И. Хабибрахманов. — Текст : непосредственный // Студент-Исследователь. Всероссийского конкурса студенческих научно-исследовательских работ : материалы Всероссийского ежегодного конкурса, Казань, 12 марта 2021 г. / ред. А. С. Назаренко. — Казань, 2021. — С. 381-385.
 7. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods / U. G. Kyle, I. Bosaeus, A. D De Lorenzo [et al.]. — Text : visual // Clinical nutrition. — 2004. — Т. 23. — № 5. — С. 1226-1243.
 8. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research / V. G. Kukes, V. N. Nikolenko, C. S. Pavlov [et al.]. — DOI 10.15275/rusomj.2018.0301. — Text : electronic // Russian Open Medical Journal. — 2018. — Vol. 7. — No 3. — P. 301.
 9. <https://arktika.north-east.ru/88-news/latest-news/562-fizicheskoe-razvitie-detej-podrostkov-i-molodezhi-rossijskoj-federatsii-v-2000-2021-godakh>

Гаджихмедова Аида Нурмагомедовна (автор для корреспонденции): студентка 4 курса Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10, контактный тел. 8-989-899-53-01, эл. почта: ai.kidman@mail.ru

Ю.В.Козловская, Е.А.Черняева, Г.Д.Воробьев, Н.С.Михальчев

Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

ВЛИЯНИЕ СПОРТИВНЫХ КОМПЛЕКСНЫХ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК НА МОРФОЛОГИЮ ОРГАНОВ КРЫС

Использование биологически активных добавок (БАД) в пищу в настоящее время является отличным средством на пути к идеальному телу. Одни из самых распространенных — хром и аргинин. Хром — необходимый химический элемент, а в составе органической формы — пиколинат — обеспечивает максимальную доступность этого компонента в организме. БАД пиколинат хрома чаще всего применяются для снижения жировой массы тела, но только при строгом соблюдении режима питания и тренировок. L-аргинин используется для питания мышц.

Ключевые слова: пиколинат хрома, аргинин, биологически активные добавки, морфология крыс.

Y.V.Kozlovskaya, E.A.Chernyaeva, G.D.Vorobyev, N.S.Mikhailchev

Tver State Medical University

THE EFFECT OF SPORTS COMPLEX FOOD ADDITIVES ON THE MORPHOLOGY OF RAT ORGANS

The use of biologically active additives (dietary supplements) in food is currently an excellent tool on the way to an ideal body. Some of the most common are chromium and arginine. Chromium is a necessary chemical element, and as part of the organic form — picolinate — ensures maximum availability of this component in the body. Dietary supplement chromium picolinate is most often used to reduce body fat, but only with strict adherence to nutrition and training. L-arginine is used to nourish muscles.

Key words: chromium picolinate, arginine, dietary supplements, rat morphology.

Введение

Биологически активные добавки (БАД) — содержащие аминокислоты как в чистом виде, так и в составе комплексов в настоящее время пользуются большой популярностью, благодаря своей доступности, относительной безопасности в применение и, по заявлению производителей, большой эффективностью. В частности, алифатическая основная β-аминокислота L-аргинин широко рекламируется как компонент БАД для бодибилдеров и спортсменов-тяжелоатлетов с целью улучшения питания мышц («эффект пампинга»). Кроме того, L-аргинин будучи субстратом для эндотелиальной и индуцированной (макрофогической) NO-синтазы широко рекламируется как средство стимуляции иммунитета. **Пиколинат хрома** — (Chromium picolinate) — биологически активная добавка в последнее время стал трендом среди людей, ведущих здоровый образ жизни. Этот препарат используется не только спортсменами, но обычными людьми. Считается, что пиколинат хрома способствует потере веса, наращиванию мышечной массы, уменьшению телесного жира, снижению уровня холестерина и уровня триглицеридов, а также усилению функции инсулина. Хром необходим для эффективной работы инсулина в клетках. Некоторые данные свидетельствуют о его пользе для пациентов с

диабетом. В настоящий момент существует ряд гипотез, как подтверждающих, так и опровергающих эффективность пиколината хрома для организма.

Цель исследования

Изучить влияние спортивных комплексных пищевых добавок пиколината хрома и L-аргинина на морфологию тканей крыс.

Материал и методы

Исследование было выполнено на 18 беспородных взрослых белых крысах массой 300–360 г. Животные первой опытной группы получали более 3-х месяцев спортивную добавку Chromium Picolinate компании «Light supps» в количестве 37,95 мг. Добавку давали в составе воды для питья с 13:00 до 14:00 часов. После активности крыс, в 16:00–17:00 часов давали в составе 8 мл молока.

Животные второй опытной группы получали в течение 3-х месяцев спортивную добавку ARGININE торговой марки «BIONIC nutrition» из расчета 115мг на 1кг массы тела. Добавка давалась в составе воды для питья в период с 22:00 до 00:00 часов (с целью подтверждения гипотезы об активации синтеза соматотропного гормона в ночное время). Помимо добавки все животные опытных групп получали питание в виде 25 г комбикорма рецепта ПК-120 для содержания лабораторных животных — утром, также 10 г овощей (капуста белокочанная, свёкла комовая, морковь посевная) — вечером.

Для гистологического исследования произведен забор материала (мышечные ткани, почки, печень, селезенка). Затем биоптаты фиксировали в течение 10 дней в 10 % водном растворе формальдегида, затем промывали под холодной проточной водой. Далее проводилось обезвоживание (проводка) при помощи «батареи» изопрена (изопрен 1-изопрен 8), уплотнение в парафине при помощи термостата ТС-80М-2 при температуре 61°С. Заливка в парафин производилась при помощи заливочного модуля ESD-2800-М фирмы «mt-point technology». Срезы производились при помощи санного микротомы HEOTION ERM-3100(средняя толщина 12 мкм). Окраска микропрепаратов производилась гематоксилином и эозином. Изучение гистологических препаратов проводили с использованием светового микроскопа «OLYMPUS» MC-10 (USB-3.0).

Результаты и обсуждение

У всех особей опытных групп обнаружилось увеличение массы тела до 460–570 г, наибольшее увеличение масса наблюдалось у второй опытной группы. У животных первой опытной группы были зафиксированы изменения кожных покровов (аллергические реакции). Анализ гистологических препаратов у контрольной и первой опытной группы принципиальных изменений не выявил. У 30 % особей первой опытной группы в гистологическом препарате почки обнаружено увеличение жировой ткани.

Гистологический анализ мышечной ткани животных второй группы не выявил заметных изменений в структуре. При изучении гистологического препарата селезенки животных, употребляющих в пищу L-аргинин было обнаружено увеличение лимфоидных узелков в белой пульпе, а также заметное увеличение мышечной ткани.

Выводы

Использование L-аргинина в качестве спортивной добавки увеличивает массу мышечной ткани. Можно предположить, что увеличение количества лимфоцитов в селезенке может говорить об активации иммунных процессов.

По результатам работы можно предположить относительную безопасность спортивных комплексных пищевых добавок пиколината хрома и аргинина, но в тоже время, их малую эффективность.

Литература

1. Красина, И. Б. Современные исследования спортивного питания / И. Б. Красина, Е. В. Бродовая. — Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 5. — С. 58.
2. Krasina, I. B. Sovremennyye issledovaniya sportivnogo pitaniya / I. B. Krasina, Ye. V. Brodovaya. — Text : visual // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. — 2017. — № 5. — С. 58.
3. Петровский, К. С. Гигиена питания / К. С. Петровский. — Москва : Медицина, 1984. — 280 с. — Текст : непосредственный.
4. Petrovskiy, K. S. Gigiyena pitaniya. / K. S. Petrovskiy. — Москва : Медицина, 1984. — 280 с. — Текст : непосредственный.
5. Гистология (введение в патологию) / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. — Москва : ГЭОТАР, 1997. — 960 с. — Текст : непосредственный.

Козловская Юлия Владимировна (контактное лицо) — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Миздрава России, (4822) 34-30-18, gist.tgmu@mail.ru

Н.А. Костюничева, Е.Б. Ганина, С.А. Гирдакова

Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЗАРОДЫША ПТИЦЫ IN VIVO И СОЗДАНИЕ УЧЕБНОГО ВИДЕОФИЛЬМА «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЗАРОДЫША КУРИЦЫ»

В статье описывается моделирование эмбрионального развития птицы in vivo студентами СНО под руководством преподавателей в условиях лаборатории фундаментальных морфологических исследований на базе кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ТвГМУ.

Ключевые слова: эмбриональное развитие, культивирование эмбрионов, эмбриотоксичность, дефект яичной скорлупы, искусственный сосуд, видеофильм.

N.A.Kostunicheva, E.B.Ganina, S.A.Girdakova

Tver State Medical University

SIMULATION OF THE DEVELOPMENT OF A POULT EMBRYO IN VIVO AND THE CREATION OF A TRAINING VIDEO FILM «EXPERIMENTAL MODEL OF THE EMBRYO DEVELOPMENT OF A CHICKEN EMBRYO»

The article describes the modeling of embryonic development of birds in vivo by students of SSS under the guidance of teachers in the laboratory of fundamental morphological research at the Department of Histology, Embryology and Cytology of the TVSMU.

Key words: embryonic development, embryo cultivation, embryotoxicity, eggshell defect, artificial vessel, video film.

Введение

В настоящее время актуальным является изучение эмбриотоксического воздействия различных химических веществ с обоснованием допустимого уровня их содержания в составе воздуха и воды в естественных водоемах [1]. Широко проводятся доклинические исследования медицинской и экологической безопасности, которые включают проверку биологического действия веществ, определение биологически активных доз веществ, выбор потенциальной стартовой дозы, режима повышения дозы, диапазона безопасных доз лекарственных веществ [2].

В клеточной инженерии в животноводстве разрабатываются современные методы генетической трансформации животных клеток и способов их реконструирования [3].

Эффективно создаются трансгенные цыплята с целью придания им устойчивости к инфекционным и вирусным инфекциям и заболеваниям [4]. Для этих целей разработаны эффективные способы культивирования зародыша птицы с нарушением целостности яичной скорлупы [5].

При культивировании куриных эмбрионов с нарушением целостности яичной скорлупы возможно наблюдение и фиксация всех этапов эмбриогенеза и последовательности закладки структур, проведение фундаментальных исследований в области регенеративной медицины а также осуществление различных манипу-

ляций с зародышем с целью внедрения в практику гигиенического нормирования унифицированной схемы изучения эмбриотоксического эффекта и получения репрезентативных данных, необходимых для объективной сравнительной оценки результатов.

Цель исследования

Отработать модель наиболее эффективного способа культивирования куриных эмбрионов с возможностью визуального наблюдения за процессом эмбрионального развития и снять видеофильм.

Материал и методы

Материалом исследования послужили свежие, предположительно оплодотворенные, яйца кур-несушек, приобретенных в фермерском хозяйстве Калининского района. Моделирование эмбрионального развития *in vivo* проводили в условиях лаборатории фундаментальных морфологических исследований на базе кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ТвГМУ. Все яйца предварительно проинкубировали обычным способом в инкубаторе МАТРИЦА «Дели» в течение 4–55 часов [6]. Перед помещением в инкубатор яйца выдержали 8–12 часов в помещении при температуре 25 ° для предотвращения образования конденсата и плесени, что может быть фатальным для эмбриона. Во время всего эксперимента для предотвращения перегрева зародышей проводили ежедневное кратковременное охлаждение путем приоткрывания дверцы шкафа на 5 минут.

На следующем этапе разделили яйца на 3 группы по 5 штук. В первой контрольной группе для сравнения применяли стандартный способ выведения цыплят в инкубаторе. В двух других смоделировали различные методы культивирования эмбрионов птиц: во второй группе с окном в скорлупе, в третьей группе в искусственном сосуде с использованием газопроницаемой мембраны. С целью создания оптимальных условий развития куриного эмбриона применяли раствор 0,01 % доритрицина, который выполнял функцию антисептика и создавал влажность, и раствор 10 % глюконата кальция для восполнения дефицита кальция.

Яйца в первой группе продолжили инкубировать при стандартных условиях, указанных в инструкции к инкубатору.

Во второй группе у предварительно проинкубированных яиц (5 штук) после обработки скорлупы хлоргексидином с помощью стерильного пинцета сделали отверстие выше линии экватора диаметром 2,5 см на 3 см. На данном этапе эксперимента необходимо было соблюдать аккуратность манипуляций с целью не допустить вытекание желтка при повреждении желточного мешка. При данном способе инкубации из-за невозможности автоповорота проводили переворачивание яиц вручную 2–4 раза в день. С помощью шприцев в отверстие в скорлупе постепенно вокруг желтка добавляли ежедневно в течение 19–20 дней по 1–2 мл 0,01 % раствора доритрицина и 10 % раствор глюконата кальция.

В третьей группе переносили содержимое куриных яиц в искусственный сосуд для культивирования с соблюдением стерильности [7]. Использовали стерильные перчатки и скорлупу обрабатывали 70 %-этанолом. В качестве сосуда для

культивирования эмбриона использовали пластиковый стаканчик объемом 400 мл. В боковой части стакана, примерно, в двух сантиметрах от дна, сделали отверстие диаметром 0,5 см, которое прикрыли стерильной ватой в качестве фильтра. В отверстие вставили пластиковую трубку для обеспечения поступления кислорода и отведения углекислого газа. В сосуд на дно дробно по 40 мл добавляли 0,01 % водный раствор доритрицина. В стакане сформировали емкость из пищевой плёнки в форме сферы. На ее дно добавили смесь: 5 мл 0,01 % водного раствора доритрицина и 10 мл 10 % раствора глюконата кальция.

В ходе манипуляций мы смогли перенести в сосуды содержимое только трех яиц. Трудность заключалась в сохранении целостности желточного мешка. Сверху сосуда поместили крышку из пленки, в которой было сделано 10 вентиляционных отверстий диаметром 5–8 миллиметров. Сосуды для культивирования в инкубаторе поддерживали при температуре 37 градусов и влажности 60 %, вручную поворачивали по часовой стрелке на 120 градусов 2 раза в день.

Все манипуляции, проводимые во всех группах яиц и ежедневные изменения при наблюдениях за развитием зародыша, фиксировали с помощью видеосъемки.

Результаты и обсуждение

В первой контрольной группе яйца инкубировали при стандартных условиях в инкубаторе МАТРИЦА «Дели» около трёх недель. На 20-е сутки слышался писк птенцов. На 21–22-е сутки происходило их вылупление.

Во второй экспериментальной группе культивирования эмбрионов птиц со скорлупой с окном 3 зародыша сохраняли жизнеспособность в течение разного времени. Один зародыш активно развивался до 15-х суток. В яйце через отверстие можно было наблюдать:

на 2-й день после вскрытия скорлупы (5-е сутки эмбриогенеза) появилась широкая сеть кровеносных сосудов;

на 3-й день (6-е сутки эмбрионального развития) был хорошо виден зародыш с выраженным глазом (органогенез);

на 4-й день (7-е сутки развития зародыша) зародыш активно двигался;

на 6-й день (9-е сутки всего эксперимента) зародыш сильно увеличился в размерах и возросла его двигательная активность;

на 7-й день (10-е сутки эмбриогенеза) у зародыша через отверстие видны лапки, количество желтка значительно уменьшилось;

на 12-й день (15-е сутки развития) заметно сокращающееся сердце, появилось оперение;

на 14-й день после вскрытия скорлупы эмбрион неожиданно погиб.

В третьей группе в искусственный сосуд успешно было перенесено содержимое трех яиц. Но только в одном сосуде произошло кратковременное развитие зародыша в течение одних суток эксперимента. У этого эмбриона наблюдалось появление отдельных кровеносных сосудов. На вторые сутки в результате разрыва желточного мешка произошла гибель эмбриона.

Выводы

Оба метода культивирования эмбрионов птиц с нарушением целостности яичной скорлупы можно применять как для доклинических исследований и изучения эмбриотоксичности, так и для сохранения редких птиц, спасения поврежденных яиц, возможности проведения манипуляций с эмбрионом, изучения эмбриологии посредством наблюдения за развитием зародыша. Наши исследования показали, что во второй эмбриональной группе сохранение жизнедеятельности зародыша составило 60 %. Таким образом, при культивировании эмбрионов птиц с нарушением целостности яичной скорлупы выводимость куриных эмбрионов значительно выше по сравнению с культивированием в искусственном сосуде.

Снятый нами видеofilm поэтапного эмбрионального развития при различных способах культивирования зародыша птицы с нарушением целостности яичной скорлупы может демонстрироваться как студентам, изучающим индивидуальное развитие на кафедрах биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии медицинских и ветеринарных вузов, так и обучающимся в предвуниверсариях профильных вузов.

Литература/References

1. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия химических веществ при гигиеническом обосновании их ПДК в воде водных объектов : сайт / Г. Н. Красовский, З. И. Жолдакова, Ю. А. Рахманин [и др.] — 1983. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037353/titles> (дата обращения: 12.09.2022). — Текст : электронный.
Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu embriotoksicheskogo dejstviya himicheskikh veshchestv pri gigienicheskom obosnovanii ih PDK v vode vodnykh ob»ektov. Razrabotany pod rukovodstvom d.m.n. prof. G.N. Krasovskogo, 22 sentyabrya 1983g. [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037353/titles> (дата обращения: 12.09.2022). — Текст : электронный.
2. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 n 61-фз (последняя редакция) : принят Государственной Думой 24 марта 2010 года : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 01.09.2022). — Текст : электронный.
Federal'nyj zakon «ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 n 61-fz (poslednyaya redakciya). [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/(дата обращения: 01.09.2022). — Текст : электронный.
3. Методы трансформации животных и растительных клеток : сайт // Студопедия. — 2020. — URL: https://studopedia.ru/22_64870_metodi-transformatsii-zhivotnih-i-rastitelnih-kletok.html (дата обращения: 01.09.2022). — Текст : электронный
Metody transformacii zhivotnyh i rastitel'nyh kletok. 2020g. [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: https://studopedia.ru/22_64870_metodi-transformatsii-zhivotnih-i-rastitelnih-kletok.html (дата обращения: 01.09.2022). — Текст : электронный
4. Инфекционные болезни эмбрионов птиц : сайт // Ветеринария и жизнь : информационный портал и газета. — 2022. — URL: <https://vetandlife.ru/rosselkhoznadzor/infektsionnye-bolezni-embrionov-ptits/#:~:text=> (дата обращения: 01.09.2022). — Текст : электронный
Infekcionnye bolezni embrionov ptic. [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: [Electronic resource]. — Rezhim dostupa: <https://vetandlife.ru/rosselkhoznadzor/infektsionnye-bolezni-embrionov-ptits/#:~:text=>

5. Kamihira M, Nishijima K and Iijima S. Transgenic birds for the production of recombinant proteins. *Advances in Biochemical. Engineering/Biotechnology*, 91: 171-189. 2004. [Electronic resource]. — Access mode: <https://kyushuu.pure.elsevier.com/en/publications/transgenic-birds-for-the-production-of-recombinant-proteins>
6. Инструкция по применению инкубатора МАТРИЦА «Дели» : сайт. — URL: <http://www.pticevod.com/instrukcii/m-vegas-deli.html> (дата обращения: 02.09.2022). — Текст : электронный.
Instrukciya po primeneniyu inkubatora MATRICA «Deli» — URL: <http://www.pticevod.com/instrukcii/m-vegas-deli.html> (дата обращения: 02.09.2022). — Текст : электронный.
7. Borwornpinyo S, Brake J, Mozdziak PE and Petite JN. Culture of chicken embryos in surrogate eggshells. *Poultry Science*, 84: 1477-1482. 2005. [Electronic resource]. Access mode - https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBD_ruRU957RU957&sxsrf=ALiCzsZPWwODGpQ_9IGE9-qEaGa6RxpBpg:1654082580184&q=Borwornpinyo+S,+Brake+J,+Mozdzia+PE+and+Petite+IN.+Culture+of+chicken+embryos+in+surrogate+eggshells.+Poultry+Science,+84:+1477-1482.+2005.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwi-v_vkkYz4AhUMQ_EDHaF9B9kQBSgAegQIARA3&biw=1058&bih=872&dpr=1

Костюничева Наталья Алексеевна (контактное лицо) — старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, (4822) 34-30-18, gist.tgmu@mail.ru

Н.А. Слесаренко, Д.Д.Кораблева, В.А. Иванцов

*Кафедра анатомии и гистологии животных им. профессора А.Ф. Климова,
ФГБОУ ВО «МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина»*

ОДОНТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА ЛОШАДИ

В статье представлены одонтометрическая характеристика зубочелюстной аппарата лошади. Исследования проводились на базе кафедры анатомии и гистологии животных имени профессора А.Ф. Климова ФГБОУ ВО МГАВМиБ им. К.И. Скрябин. лошади (n=25) в возрасте 6–10 лет без выраженных признаков патологии органов ротовой полости. Материалом для исследования служил зубочелюстной аппарат, а в частности премоляры с обеих челюстей. Использовали методы макроморфологического анализа, морфометрии с последующим определением соотносительных показателей и индексов, отличающихся наибольшей информативностью. Выполняли одонтометрию премоляров с дальнейшим расчетом одонтометрических индексов: размер коронки, модуль коронки, массивность коронки. Выявлено изменение индекса массивности коронки зубов, выражающееся в преобладании данного показателя у правых премоляров над левыми, что может отражать антропогенное воздействие на зубочелюстной аппарат в ходе использования трензеля. Полученные данные являются базовыми при совершенствовании классических и разработке новых методов дифференциальной диагностики и коррекции дентопатий в ветеринарной стоматологии.

Ключевые слова: *зубочелюстной аппарат, лошади, одонтометрия, ветеринарная стоматология*

N.A.Slesarenko, D.D.Korableva, V.A.Ivantsov

*Department of Animal Anatomy and Histology named after A.I. Professor A.F. Klimova,
K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology*

ODONTOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE DENTOALVEOLAR APPARATUS OF THE HORSE

The article presents the odontometric characteristics of the dentition of the horse. The studies were carried out on the basis of the Department of Anatomy and Histology of Animals named after Professor A.F. Klimov FGBOU VO MGAVMiB them. K.I. Scriabin. horses (n=25) aged 6–10 years without pronounced signs of pathology of the oral cavity organs. The material for the study was the dentition, and in particular the premolars from both jaws. We used the methods of macromorphological analysis, morphometry, followed by the determination of relative indicators and indices, which are most informative. Premolars odontometry was performed with further calculation of odontometric indices: crown size, crown modulus, crown massiveness. A change in the massiveness index of the tooth crown was revealed, which is expressed in the predominance of this indicator in the right premolars over the left ones, which may reflect the anthropogenic impact on the dentition during the use of the snaffle. The data obtained are basic in the improvement of classical and the development of new methods of differential diagnosis and correction of dentopathies in veterinary dentistry.

Key words: *dentoalveolar apparatus, horses, odontometry, veterinary dentistry*

Введение

В последние десятилетия неуклонно растет число спортивных лошадей с денто-патологиями различной природы [1, 4, 6, 8]. Несмотря на имеющиеся сведения по данному вопросу [1, 4, 6, 8, 9], многие аспекты этой проблемы остаются нерешенными. Не в полной мере раскрыты вопросы одонтометрии зубочелюстного аппарата, в частности премоляров, как наиболее часто травмирующийся группы зубов у лошадей. Вместе с тем пробелы в этих знаниях не могут гарантировать качественного лечебного вмешательства и профессиональной дифференциальной диагностики дентопатий в области ветеринарной стоматологии крупных животных.

Исходя из этого, **цель настоящего исследования** – представить одонтометрическую характеристику зубочелюстного аппарата лошади.

Материал и методы

Исследования проводили на базе кафедры анатомии и гистологии имени профессора А. Ф. Климова ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К. И. Скрябина.

Объектом исследования являлись лошади (n=25) в возрасте 6–10 лет без выраженных признаков патологии органов ротовой полости. Материалом для исследования служил зубочелюстной аппарат, а в частности премоляры с обеих челюстей (рис. 1). Возраст животных определяли по методике Ш. Корневена и Ф.-К. Лесбра, (2011).

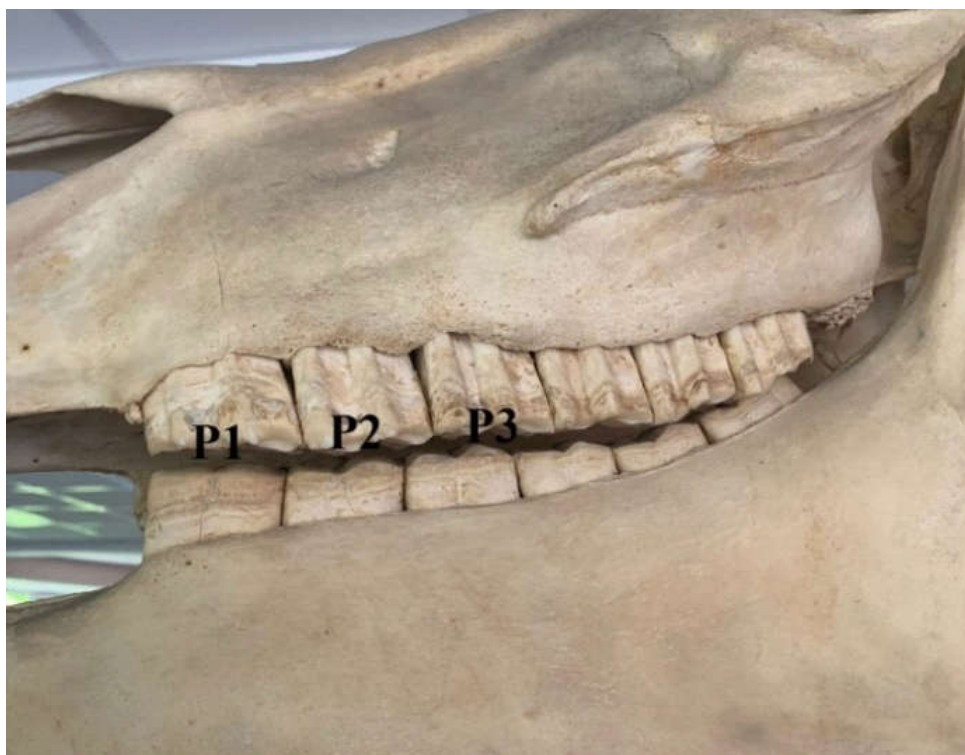


Рис. 1. Зубочелюстной аппарат лошади (макропрепарат)

Выполняли одонтометрию премоляров с дальнейшим расчетом одонтометрических индексов: размер коронки, модуль коронки, массивность коронки. Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили по общепринятым методикам [5].

Результаты и обсуждение

Как известно, анализ абсолютных и относительных морфометрических параметров зубов является одним из объективных критериев оценки состояния зубочелюстного аппарата животных [2, 7].

При изучении морфометрических параметров премоляров (табл. 1), нами установлено уменьшение мезиально-дистального диаметра зуба в дистальном направлении, что может быть связано с характером распределения биомеханической нагрузки при жевательном акте.

Таблица 1

Морфометрические характеристики зубов лошади

Вид зубов			Размер коронки	
			Вестибулярно-язычный	Мезиально-дистальный
Верхняя челюсть	P1	правый	23,8±1,9	35,4±1,4
		левый	23,9±1,6	36,0±1,8
	P2	правый	27,5±1,7	26,9±1,6
		левый	27,2±1,0	28,2±1,7
	P3	правый	27,05±0,8	28,2±2,6
		левый	27,04±0,7	28,5±2,8
Нижняя челюсть	P1	правый	18,4±0,4	33,4±0,8
		левый	17,8±0,6	32,4±0,8
	P2	правый	20,4±0,5	28,1±0,6
		левый	20,1±0,8	27,7±0,6
	P3	правый	21,06±0,9	27,5±0,4
		левый	21,02±0,9	26,6±0,6

Примечание: здесь и далее P1 — 1-й премоляр; P2 — 2-й премоляр; P3 — 3-й премоляр.

Установленные нами абсолютные морфометрические показатели зуба явились базовыми для расчёта относительных величин — одонтометрических индексов: модуля и массивности коронки (табл. 2).

При анализе одонтометрических индексов нами выявлена аналогичная закономерность по показателю массивности коронки — он достоверно ($P_d \gg 0,05$) уменьшался в дистальном направлении. Важно подчеркнуть, что выявлены различия по данному показателю зубов правой и левой аркады. Так, значение индекса верхней челюсти с правой стороны уступало таковому с левой. На нижней челюсти наблюдали противоположную тенденцию.

Морфометрические характеристики зубов лошади

Вид зубов		Модуль коронки	Массивность коронки	
Верхняя челюсть	P1	правый	29,9±1,5	842,5±20,9*
		левый	30,0±1,2	860,4±21,2
	P2	правый	27,2±1,3	739,8±21,7*
		левый	27,7±1,2	767,2±22,0
	P3	правый	27,9±1,1	775,5±19,9*
		левый	27,9±1,2	780,9±20,4
Нижняя челюсть	P1	правый	25,9±1,3	614,6±20,4*
		левый	25,1±0,9	576,7±20,0
	P2	правый	24,25±1,2	573,2±22,3*
		левый	23,9±1,4	556,8±21,9
	P3	правый	24,55±1,3	594,0±21,7*
		левый	23,9±1,1	563,9±21,6

* – различия между сравниваемыми величинами достоверны (Pd>0,05)

Заключение

Установлено изменение индекса массивности коронки зубов лошади, выражающееся в преобладании данного показателя у правых премоляров над левыми, что может отражать антропогенное воздействие на зубочелюстной аппарат в ходе использования конной амуниции (трэнзеля). Полученные данные являются базовыми при совершенствовании классических и разработке новых методов дифференциальной диагностики и коррекции дентопатий в ветеринарной стоматологии лошадей.

Литература

1. Анатомия лошади : учебник / А. А. Стекольников, Ф. И. Василевич, Н. В. Зеленовский [и др.]. – Санкт-Петербург : Проспект Науки, 2018. – 592 с. – ISBN 978-5-906109-78-1. – Текст : непосредственный.
2. Иванцов, В. А. Морфологическая и функциональная характеристика зубочелюстного аппарата у представителей семейства Canidae : специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология и морфология животных : дис. на соиск. уч. степ. канд. биолог. наук / Иванцов Вячеслав Алексеевич ; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – Москва, 2017. – 109 с. – Текст : непосредственный.
3. Корневен, Ш. Распознавание возраста по зубам и производным эпителия: Лошади, коровы, собаки... : энциклопедия конника / Ш. Корневен, Ф.-К. Лесбр. – 3-е изд. – Москва : Либроком, 2016. – 254 с. – ISBN 978-5-397-05052-4. – Текст : непосредственный.
4. Концевая, С. Ю. Морфологическая характеристика зубов лошади / С. Ю. Концевая, Д. А. Пекуровский. – Текст : непосредственный // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 2. – С. 22-24.
5. Методология научного исследования / Н. А. Слесаренко, Е. Н. Борхунова, С. М. Борунова, С. В. Кузнецов ; под ред. Н. А. Слесаренко. – Санкт-Петербург : Лань, 2017. – 268 с. – ISBN 978-5-8114-2183-1. – Текст : непосредственный.

6. Марцева, К. С. Патологии зубов и аномалии зубного прикуса у лошадей / К. С. Марцева, С. Ю. Концевая. — Текст : непосредственный // Иппология и ветеринария. — 2022. — № 1 (43). — С. 6-12.
7. Слесаренко, Н. А. Прикладная анатомия зубного органа собаки / Н. А. Слесаренко, В. А. Иванцов. — Москва : Принт-люкс, 2018. — 72 с. — Текст : непосредственный.
8. O Klugh, D. Principles of Equine Dentistry / David O Klugh. — New York : Manson Publishing Ltd, 2010. — 241 p. — Text : visual.
9. Dorrestein, Gerry M. Textbook of veterinary anatomy / Gerry M. Dorrestein, C. F. Wolschrijn. — 4th ed. — Saunders Elsevier Inc., 2010. — 835 p. — Text : visual.

Наталья Анатольевна Слесаренко — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии животных им. профессора А.Ф. Климова, ФГБОУ ВО «МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина». 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23. E-mail: slesarenko2009@yandex.ru. Моб.тел. 8-903-623-98-24.

С.В.Круглов, О.В.Пиминова, П.В.Пугач, Т.Н.Чуносова, В.И.Чулочникова, Л.Б.Васильева

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

СТРОЕНИЕ ГРУДНОГО ПРОТОКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИНФРАЗВУКА

При воздействии инфразвука с интенсивностью 100 дБ и частотой 16 Гц в строении грудного протока наблюдаются следующие изменения: на первой и второй неделе — первичная дилатация и нарушения ультраструктуры стенки; на третьей неделе — выраженное сужение протока с прогрессирующими изменениями в его стенке; на четвертой-шестой неделе — вторичная дилатация протока, трансмуральный фиброз и разрушение мышечно-эластического комплекса.

Ключевые слова: грудной проток, инфразвук, белая крыса.

S.V.Kruglov, O.V.Piminova, P.V.Pugach, T.N.Chunosova, V.I.Chulochnikova, L.B.Vasil'eva
I.I. Mechnikov North-West State Medical University

THE THORACIC DUCT STRUCTURE AFTER EXPERIMENTAL INFRASOUND INFLUENCE

When exposed to infrasound with an intensity of 100 dB and a frequency of 16 Hz, occur changes in the structure of the thoracic duct: in the first and second weeks — primary dilatation and ultrastructure violations of the wall; in the third week — a pronounced narrowing of the duct with progressive changes in its wall; at the fourth-sixth week — secondary dilatation of the duct, transmural fibrosis and destruction of the musculo-elastic complex.

Key words: thoracic duct, infrasound, white rat

Введение

Грудной проток (ГП) как главный коллектор лимфы у человека и млекопитающих животных давно привлекает к себе внимание и неоднократно становился объектом для исследований [1, 2]. Не уменьшается интерес к его морфо-функциональным особенностям и сейчас [3–8]. Большое внимание уделяется ГП и в современной хирургии, особенно торакальной [9–11]. Большинство современных промышленных технологических процессов и авиатранспорт являются источниками инфразвука. Известно негативное влияние инфразвука на многие органы и системы организма человека и экспериментальных животных и особенности этого действия продолжают изучаться [12].

Цель исследования

Изучить особенности строения ГП при воздействии инфразвука.

Материал и методы

Исследование выполнено на 120 беспородных белых крысах обоего пола в возрасте 3–12 месяцев. Животные были разделены на три группы. Первую группу составляли интактные животные. Во вторую группу входили крысы, подвергавшиеся воздействию инфразвука в специальном экспериментальном комплексе, состоящего из генератора инфразвуковых колебаний и звукоизолированной камеры. Камера оборудована пультом управления и контрольной аппаратурой. Крыс под-

вергали воздействию инфразвука с частотой 16 Гц, интенсивностью 100 дБ, по 3 часа 6 дней в неделю. Забой животных производился после однократного инфразвукового воздействия, в конце первой, второй, третьей, четвертой, пятой и шестой недель опыта. Для получения достоверных результатов всех животных выводили из опыта в одно и то же время (в 12 часов дня), через 18 часов после кормления. Третью группу составляли крысы, на которых в экспериментальном комплексе не оказывалось инфразвуковое воздействие. Как показало дальнейшее исследование, морфометрические параметры и фибромиоархитектоника ГП крыс контрольной группы не отличались от тех, что наблюдались у интактных животных. Поэтому при изучении динамики морфометрических изменений в ГП подопытных крыс, в качестве контроля использовались данные полученные при изучении лимфангионов интактной группы животных. Строение ГП изучали на тотальных препаратах окрашенных галлоцианином, срезах окрашенных орсеином, пикрофуксином и импрегнированных солями серебра. Линейные размеры ГП определяли на окрашенных галлоцианином тотальных препаратах ГП с помощью окуляр-микрометра; проводили подсчет количества миоцитов в его стенке в трёх полях зрения с помощью сетки С.Б. Стефанова (об. 40, ок. 7). Изучали 5–7 полей зрения. Для электронномикроскопического исследования ГП материал забирали у наркотизированных животных. С целью фиксации ГП изнутри и его очистки фиксатор (2,5 % раствор глутарового альдегида) вводили в просвет протока. Материал фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида на 0,1М какодилатном буфере (рН=7,4), затем промывали 0,1М какодилатным буфером. Дофиксацию производили в 1 % растворе четырехокси осмия на 0,1М какодилатном буфере в течение часа. Контрастировали материал в насыщенном спиртовом растворе уранилацетата в течение суток. Обезживали в спиртах восходящей концентрации и окисью пропилена, заливали в аралдит. Из полученных блоков на ультратоме «Ultracut-E» фирмы Reichert-Jung (Австрия) изготавливали полутонкие (по 0,5–1 мкм) и ультратонкие (70 нм) срезы. Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим и просматривали как контроль перед изготовлением ультратонких. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, промывали и фотографировали в электронном микроскопе Hitachi H 300 фирмы Hitachi (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Результаты и обсуждение

В условиях нормы ширина мышечной манжетки (бесклапанного отдела ГП) в 1,75 раза больше, чем в области прикрепления клапанов. Подобные морфометрические соотношения клапанных и бесклапанных частей грудного протока определяют его чётковидную форму.

Все морфометрические параметры и количество гладкомышечных клеток после однократного трехчасового воздействия соответствуют показателям контроля. Нарушения обнаружены только на электронномикроскопическом уровне. Они затрагивают как внутриклеточные, так и внеклеточные структуры. В митохондриях гладких миоцитов появляются участки локального набухания. В околоядерной

зоне заметны зоны просветления матрикса цитоплазмы. Такие же участки выявляются между митохондриями и полисомами. В гранулярной эндоплазматической сети видны зоны с повышенной активностью и расширенными цистернами. В субэндотелиальном пространстве происходит набухание эластических волокон. В некоторых миоцитах отмечаются участки деструкции с образованием полостей. Погибает часть клеток фибробластического ряда.

После первой недели воздействия, на субклеточном уровне выявляются участки набухания цитоплазмы между миофибриллами. В миоцитах отмечается снижение количества пиноцитозных пузырьков. В ядрах миоцитов заметны зоны набухания. Гранулярная эндоплазматическая сеть остается расширенной, сохраняются участки локального набухания и утолщения эластических волокон под эндотелием. Появляются изменения морфометрических параметров лимфангионов. Ширина в бесклапанной части лимфангионов составляет $0,83 \pm 0,04$ мм, клапанной — $0,61 \pm 0,02$ мм, увеличиваясь, таким образом, на 116,90 % и 148,80 % соответственно, по сравнению с контролем. В результате происходит сглаживание четковидных контуров грудного протока. Количество миоцитов в стенке мышечной манжетки существенно не меняется и составляет $48,4 \pm 2,47$. Мышечные пучки приобретают более поперечное направление, особенно в области клапанных валиков, где количество миоцитов ($23,2 \pm 1,8$) на единицу площади уменьшается на 28,4 % по сравнению с контролем ($32,4 \pm 3,5$) (рис. 1, табл. 1).

В конце второй недели воздействия инфразвука усиливаются ультраструктурные нарушения, нарастают изменения со стороны морфометрических параметров и количества миоцитов в стенке ГП. Возрастают изменения миоархитектоники мышечных манжеток. На субклеточном уровне в эти сроки в миоцитах наблюдаются сливающиеся участки разрежения цитоплазмы, набухание большинства митохондрий за счет дезинтеграции и фрагментации их крист. Повышено количество свободных рибосом. В эндотелиоцитах видна расширенная гранулярная эндоплазматическая сеть. В гладкомышечных клетках появляются участки деструкции с образованием вторичных рибосом. В перинуклеарной зоне наблюдаются локальные расширения. Сохраняются набухания эластических волокон в субэндотелии, гранулярная эндоплазматическая сеть остается расширенной. Ширина бесклапанной части лимфангионов немного увеличивается и составляет $0,84 \pm 0,04$ мм или 118,3 % контрольного показателя. Ширина клапанной части сохраняется на уровне конца первой недели опыта. На светооптическом уровне видно, что мышечные пучки приобретают более поперечную ориентацию. В области клапанов количество миоцитов уменьшается до $21,0 \pm 1,0$ (64,82 % от исходного уровня). Количество миоцитов в мышечных манжетках продолжает медленно уменьшаться ($46,57 \pm 5,66$), но не имеет статистически достоверных различий по сравнению с контрольными показателями (рис. 1, табл. 1). Ядра некоторых гладкомышечных клеток выглядят набухшими. Базофильные свойства их снижены.

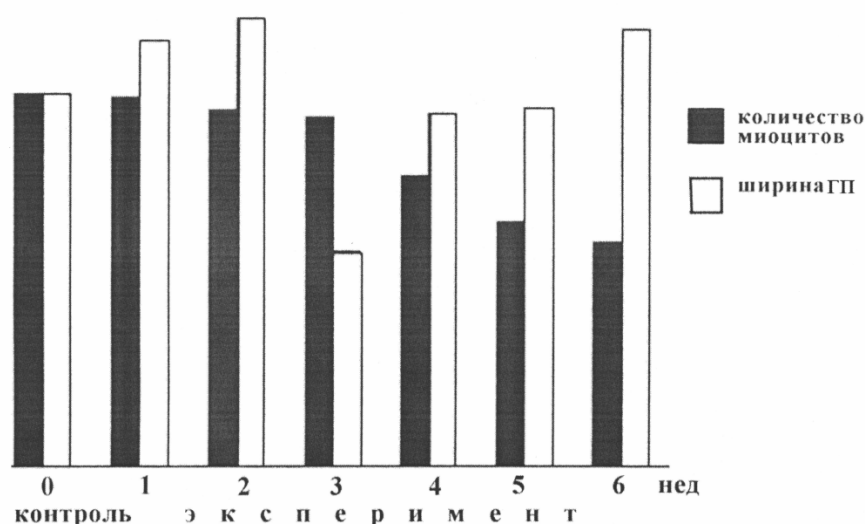


Рис. 1

Таблица 1

Изменение количества миоцитов и ширины мышечных манжеток грудного протока белой крысы при воздействии инфразвука (частота 16 Гц, интенсивность 100 дБ)

Характеристики ГП	Контроль	Недели эксперимента					
		1	2	3	4	5	6
Ширина (мм)	0,71±0,06	0,83±0,04	0,84±0,04	0,41±0,03	0,66±0,04	0,68±0,05	0,82±0,02
Число миоцитов на ед. площади мышечной манжетки (об.40, ок.7)	49,0±7,2	48,4±2,5	46,6±5,6	45,6±6,3	38,0±2,8	32,0±2,0	29,2±1,9

В течение третьей недели эксперимента наблюдается сужение ГП, продолжает снижаться количество гладкомышечных клеток. К концу третьей недели эксперимента ширина ГП в области клапанов составляет $0,32 \pm 0,02$, а в бесклапанной части — $0,41 \pm 0,03$. По сравнению с концом второй недели опыта этот параметр клапанной и бесклапанной частей оказывается меньше примерно в 2 раза (1,9 и 2,05 раза соответственно). Относительно контрольных показателей в бесклапанной части ширина составляет 58,57 %, а в области клапанов — 80,0 %. Снижение количества гладкомышечных клеток (до $45,6 \pm 6,3$) остается статистически недостоверным (рис. 1, табл. 1). Ядра миоцитов уплотнённые, с резко выраженной базофильной реакцией. Ориентация мышечных пучков становится более полой.

Четвертая неделя опыта характеризуется постепенным увеличением ширины ГП и резким снижением количества гладких миоцитов в стенке манжеток, крутизна их пучков возрастает. Ширина бесклапанной части ГП приближается к показателям нормы ($0,66 \pm 0,04$) и составляет 92,95 % от контрольного уровня. В области клапанов ширина ГП равна $0,47 \pm 0,02$. Расширение этой части лимфангиона достигает 117,5 % от контрольного показателя. Количество миоцитов в стенке мышечных манжеток падает до $38,0 \pm 2,8$, т.е. в 1,29 раза меньше нормы (рис. 1, табл. 1).

На пятой неделе эксперимента происходит дальнейшее расширение ГП и уменьшение количества миоцитов в их стенке. Ширина бесклапанной части составляет $0,68 \pm 0,05$ мм, а клапанной — $0,47 \pm 0,02$ мм. Относительно контрольных показателей ширина бесклапанной и клапанной частей лимфангионов составляет 97,14 % и 117,5 % соответственно. Содержание гладкомышечных клеток в стенке манжетки составляет $32,0 \pm 2,0$, что в 1,53 раза меньше, чем в контроле (рис. 1, табл. 1).

Шестая неделя опыта характеризуется резким расширением ГП и значительным снижением удельного содержания миоцитов в их стенке. Ширина грудного протока увеличивается в бесклапанных частях до $0,82 \pm 0,02$ мм, в клапанных частях — до $0,53 \pm 0,02$ мм, что составляет 115,49 % и 132,5 % относительно контрольных показателей соответственно. Плотные ядра миоцитов с выраженной базофилией расположены разреженно. Количество миоцитов составляет $29,2 \pm 1,9$, что в 1,68 раза меньше, чем у контрольной группы животных (рис. 1, табл. 1). Одновременно отмечается прогрессирующий фиброз стенки грудного протока, всех его частей и оболочек с одновременным распадом сетей эластических волокон.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что воздействие инфразвука на белую крысу с интенсивностью 100 дБ и частотой 16 Гц первоначально приводит к прогрессирующим ультраструктурным изменениям в стенке грудного протока (с первых часов эксперимента) и быстрому его расширению особенно в области клапанных частей (первая неделя опыта), где значительно снижается содержание гладких миоцитов. Заметные на световом уровне изменения в строении его стенки обнаружены на третьей неделе эксперимента, в том числе слабое уменьшение числа миоцитов в мышечной манжетке. Это сопровождается резким сужением ГП, особенно клапанных частей. Затем наступает вторичная, более медленная дилатация грудного протока с восстановлением четковидной формы. Данный процесс сочетается с фиброзом стенки грудного протока, в которой значительно снижается содержание гладких миоцитов.

Таким образом, можно выделить 3 стадии морфометрических изменений ГП: первичной (первые 2 недели, особенно — первая) и вторичной (с четвертой недели) дилатации, а также промежуточного сужения. Таким образом показано, что воздействие инфразвука «информационного» спектра (100 дБ) приводят к изменениям ультраструктурной организации ГП, его морфометрических параметров, ориентации и количественного содержания миоцитов в его стенке. Все эти изменения приводят к снижению их сократительной активности и нарушению транспорта лимфы.

Литература

1. Иосифов, Г. М. Лимфатическая система человека с описанием аденоидов и органов движения лимфы / Г. М. Иосифов. — Томск : Известия Томского университета, 1914. — 97 с. — Текст : непосредственный.
2. Жданов, Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д. А. Жданов. - Ленинград : Медгиз, 1952. — 220 с. — Текст : непосредственный.

3. Application of imaging technique in thoracic duct anatomy / C. Ling, Y. Shaobin, C. Shuchen Chen [et al.]. — Text : visual // Ann. Palliat Med. — 2020. — 9 (3) : 1249-56.
4. Anatomy of the lymphovenous valve of the thoracic duct in humans / L. A. O'Hagan, J. A. Windsor, A. R. J. Phillips [et al.]. — Text : visual // J. Anat. — 2020 — 236 (6) : 1146-53.
5. Некоторые анатомические аспекты грудного протока человека и белой крысы / Л. Б. Васильева, С. В. Круглов, О. В. Пиминова [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — № 2. — С. 57.
6. Hematti, H. Anatomy of the thoracic duct / H. Hematti, R. J. Mehran. — Text : visual // Thorac. Surg. Clin. — 2011. — 21 (2) : 229-38.
7. Круглов, С. В. Варианты строения интеразигоаортальной части грудного протока взрослых крыс после пренатального воздействия этанола / С. В. Круглов, Н. Р. Карелина. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2009. — № 4. — С. 84.
8. Круглов, С. В. Анализ закономерности размещения клапанов грудного протока с точки зрения процесса магистрализации в пренатальном онтогенезе / С. В. Круглов, Н. Р. Карелина. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2008. — № 2. — С. 69-70.
9. Anatomical study of the thoracic duct and its clinical implications in thoracic and pediatric surgery, a 70 cases cadaveric study / P. Y. Rabattu, Cruz E. Sole, N. El. Housseini [et al.]. — Text : visual // Surg. Radiol. Anat. — 2021. — 43 (9) : 1481-89.
10. Anatomic variability of the thoracic duct in pediatric patients with complex congenital heart disease / J. H. Bang, S. H. Kim, C. S. Park [et al.]. — Text : visual // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2015. — 150 (3) : 490-5.
11. Laparoscopic Transhiatal Thoracic Duct Ligation for Chylothorax after Esophagectomy / Y. Yukinori, S. Kazuyuki, H. Kosuke, O. Masatoshi. — Text : visual // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2019. — 67 (7) : 606-9.
12. High-intensity infrasound effects on glucose metabolism in rats / G. M. Pereira, M. Santos, S. Pereira [et al.]. — Text : visual // Sci Rep. — 2021. — 11 (1) : 172-73.

Круглов Сергей Владимирович (контактное лицо) — доцент кафедры морфологии человека Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 195067, С.-Петербург, Пискаревский пр., 47. Sergei.Kruglov@szgmu.ru

К.В. Ладыгин

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

ДИНАМИКА ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ПЕРВОГО РЕБРА У МУЖЧИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ ФОРМ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И ВОЗРАСТА

Целью работы явилось изучение изменчивости динамики оптической плотности костной ткани первого ребра у мужчин в разных возрастных группах, без признаков остеопороза. Исследование выполнено на томограммах органов грудной клетки 108 мужчин, в возрасте от 20 до 70 лет. Измерения на томограммах проводились в горизонтальной плоскости с помощью программы RadiAnt. Результаты остеометрии обрабатывались статистическими методами с помощью пакета Statistika 13.0: оценивалась ширина двустороннего доверительного интервала, проводился корреляционный анализ Спирмена $p \geq 0,05$. На томограммах измерялись оптическая плотность бугорка первого ребра, переднего конца костной части первого ребра, основания клювовидного отростка лопатки. Все измерения были проведены у мужчин, которые были рандомизированы по возрасту и по форме грудной клетки. Определение формы грудной клетки производилось с помощью индекса Галлера. Достоверно значимого возрастного снижения плотности костной ткани на уровне переднего конца первого ребра не выявлено. Отмеченные нами зависимости динамики потери костной ткани и изменений числа и силы корреляционных связей между исследуемыми параметрами первого ребра и клювовидного отростка лопатки свидетельствуют о значимой выраженной соматотипической возрастной изменчивости данных структур. Области первого ребра и основания клювовидного отростка лопатки могут явиться прогностическими реперными точками, для изучения локальных и системных остеопорозных изменений.

Ключевые слова: *первое ребро, основание клювовидного отростка лопатки, форма грудной клетки.*

K.V. Ladygin

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

DYNAMICS OF THE OPTICAL DENSITY OF THE FIRST RIB IN MEN DEPENDING ON DIFFERENT CHEST SHAPES AND AGE

The aim of the work was to study the variability of the dynamics of the optical density of the bone tissue of the first rib in men in different age groups, without signs of osteoporosis. The study was performed on chest tomograms of 108 men aged 20 to 70 years. Measurements on tomograms were carried out in a horizontal plane using the RadiAnt program. The results of osteometry were processed by statistical methods using the Statistika 13.0 package: the width of the two-way confidence interval was estimated, Spearman correlation analysis $p \geq 0.05$ was performed. The optical density of the tubercle of the first rib, the anterior end of the bony part of the first rib, and the base of the cranial process of the scapula were measured on tomograms. All measurements were carried out in men who were randomized by age and by the shape of the chest. The chest shape was determined using the Haller index. There was no significantly significant age-related decrease in bone density at the level of the anterior end of the first rib. The observed dependences of the dynamics of bone loss and changes in the number and strength of correlations between the studied parameters of the first rib and the cranial process of the scapula indicate a significant pronounced somatotypic age variability of these structures. The areas of the first rib and the base of the cranial

process of the scapula can be prognostic reference points for studying local and systemic osteoporotic changes.

Keywords: *the first rib, the base of the cranial process of the scapula, the shape of the chest.*

Введение

Костная ткань является динамической системой, где в течение всей жизни происходят процессы ремоделирования. Несмотря на достаточно большое количество исследований, исследующих оптическую плотность плечевых, бедренных, подвздошных костей, костей предплечья, позвонков, челюстей, ученые до сих пор находятся в поиске фиксированной структуры для прогнозирования процессов возрастной потери костной массы, процессов восстановления скелета после травм, послеоперационных изменений.

Пашкова И.Г. и соавторы, 2016 г., сообщают о наличии соматотипической зависимости плотности костной ткани поясничных позвонков с пиковыми значениями костной массы в 21-23 года и снижением ее после 60 лет [5]. Дедов и соавт., 1999 г. указывают, что с 35-40 лет начинается физиологическая потеря массы кости со скоростью 0,3-0,5 % в год, при этом у мужчин «ассоциированная с возрастом остеопения» составляет 15-20 % в кортикальной кости и 20-30 % в трабекулярной костной ткани [1]. По данным автора Лесняка О.М., 2017 г., у мужчин остеопения менее выражена чем у женщин, что, по его мнению, связано с более продолжительным и длительным пубертатным и репродуктивным периодами [3].

Известные исследования изучающие динамику потери плотности костной ткани не сопровождались изучением изначальных отличий уровня минеральной плотности билатеральных костей, что вызывает несомненный интерес с учетом отличий в функционировании противоположных сторон скелета человека. Используемая двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия минеральной плотности костной ткани применяется по показаниям, и не учитывает популяцию условно здоровых людей, следовательно искажается информация, которая могла бы отразить реальную возрастную соматотипическую и функционально асимметричную динамику изменения оптической плотности костной ткани в популяции. Широкое применение компьютерной томографии грудной клетки в последние годы, связанное с пандемией Covid-19, позволяет проанализировать рентгеноденситометрические характеристики костных структур на большой по объему выборке лиц, не страдающих патологией опорно-двигательного аппарата, что дает возможность объективно судить о состоянии трабекулярной и кортикальной костной ткани у людей различного возраста и соматотипа.

Функциональные нагрузки верхнего сегмента грудной клетки должны отражаться на величине оптической плотности костной структуры бугорка и переднего конца костной части первого ребра, основания клювовидного отростка лопатки. Ранее мы изучали линейные размеры структур верхней апертуры грудной клетки и первого ребра у лиц мужского пола первого периода зрелого возраста лет, и отметили, что присутствуют множественные асимметричные корреляционные связи между возрастом, размерами первого ребра и грудины [2].

Цель исследования

Изучение динамики изменения оптической плотности костной ткани первого ребра у мужчин в разных возрастных группах, без признаков остеопороза.

Материал и методы

Исследование выполнено на томограммах органов грудной клетки 108 мужчин, в возрасте от 20 до 70 лет, с периодизацией 20–30 лет, 31–50 лет, 51–70 лет. До включения в исследование получены одобрение РЭК при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 9.11.2020 г.) и письменное информированное согласие пациентов. Отбор сканов СКТ проводился на основании отсутствия признаков заболеваний опорно-двигательного аппарата, деформации грудной клетки, подтвержденной остеопении. Томограммы пациентов были деперсонифицированы.

Томограммы получены на КТ-аппарате Aquilion 16 TSX–101A с толщиной среза 1 мм, индекс реконструкции 5 мм. Измерения на томограммах проводились в горизонтальной плоскости с помощью программы RadiAnt. Результаты остеометрии обрабатывались статистическими методами с помощью пакета Statistika 13.0: оценивалась ширина двустороннего доверительного интервала, проводился корреляционный анализ Спирмена $p > 0,05$.

На сканах измерялись оптическая плотность бугорка первого ребра, переднего конца костной части первого ребра, основания клювовидного отростка лопатки (рис. 1–3) в аксиальной (горизонтальной) плоскости с обеих сторон.

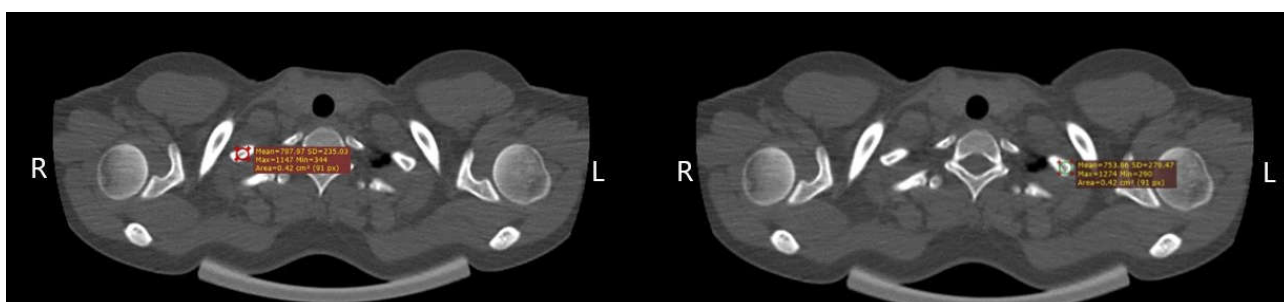


Рис. 1. Параметры оптической плотности бугорка первого ребра справа и слева соответственно

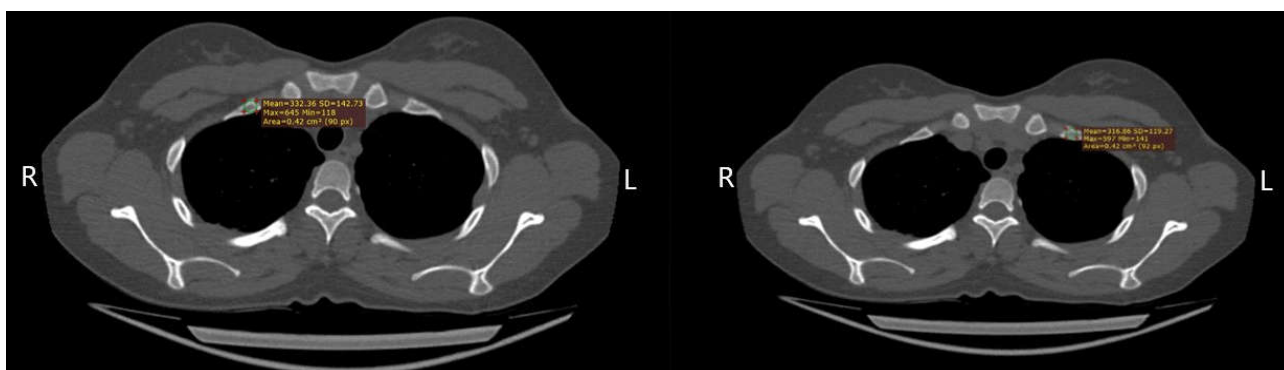


Рис. 2. Параметры оптической плотности костной ткани переднего края костной части первого ребра

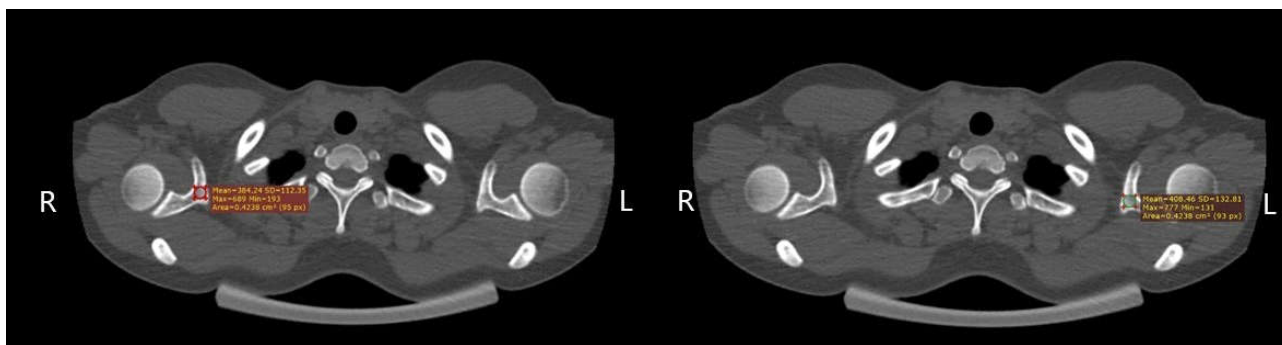


Рис. 3. Параметры оптической плотности костной ткани основания крючковидного отростка лопатки

Для изменения оптической плотности костной ткани использовался инструмент ROI. В методических рекомендациях по остеоденситометрии №123, 2020 г. Переняйкина А.В. и соавторов, количественная компьютерная томография минеральной плотности кости определяется как значение содержания кальция в миллиграммах на кубический сантиметр объема костной ткани, что эквивалентно двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [6]. Исследуемые участки костей были оценены в цифровом формате с использованием шкалы Хаунсфилда. По данным базового руководства по компьютерной томографии губчатая костная ткань имеет плотность от +100HU до +350HU, компактная составляет от +200HU и выше [7].

Все измерения были проведены у мужчин, которые были рандомизированы по возрасту и по форме грудной клетки. Для определения формы грудной клетки использовался индекс Галлера, представляющего отношение поперечного к сагиттальному размеру грудной клетки на уровне нижней трети тела грудины и межпозвоночного диска Th7-8 в аксиальной плоскости (рис. 4). После введения индекса грудной клетки (ИГК), исследуемый материал был разделен в зависимости от его величины на три группы: значения индекса грудной клетки ниже 1,9 – первая группа «лица с грацильной грудной клеткой»; 1,9–2,25 – вторая группа «лица с промежуточной формой грудной клеткой»; более 2,25 – третья группа «лица с трансверсальной формой грудной клеткой». Распределение материала представлено в таблице 1.

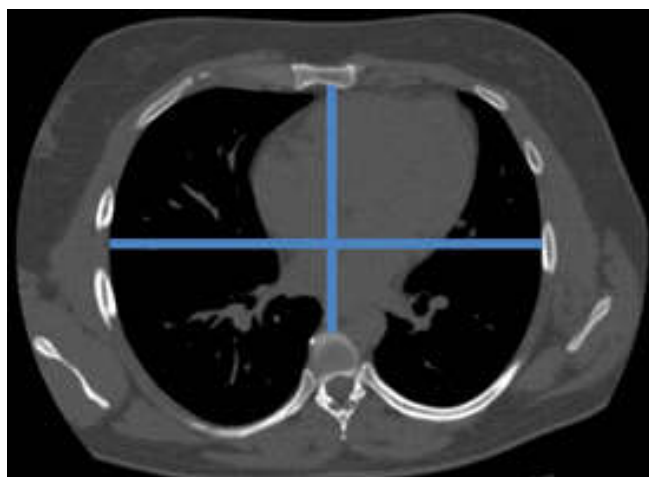


Рис. 4. Измерение размеров грудной клетки для расчета индекса грудной клетки

Таблица 1

**Распределение томограмм грудной клетки мужчин
в зависимости от возраста и величины ИГК**

Форма грудной клетки	Возраст		
	20–30 лет	31–50 лет	51–70 лет
1 группа (лица с грацильной грудной клеткой)	6	10	9
2 группа (лица с промежуточной грудной клеткой)	24	18	9
3 группа (лица с трансверзальной грудной клеткой)	15	11	6
Всего в группах	45 (41,7 %)	39 (36,1 %)	24 (22,2 %)
Общее количество исследуемых лиц	108		

Результаты и обсуждение

После введения ИГК по формуле Галлера выявлено, что лица с грацильной формой грудной клетки (ИГК меньше 1,9) составили 24,5 %; лица с промежуточной формой грудной клеткой – 50 % (ИГК 1,9–2,25); лица с трансверзальной формой грудной клетки (ИГК более 2,25) выявляются в 25,5 % случаев.

В дальнейшем исследование производилось с учетом возраста с каждой из групп. Результаты представлены в таблицах 2–4.

Таблица 2

Значения оптической плотности первого ребра и основания клювовидного отростка лопатки у лиц с грацильной формой ГК (ИГК < 1,9)

	Возраст пациентов, лет	Плотность основания клювовидного отростка лопатки		Плотность бугорка первого ребра		Плотность переднего конца первого костной части первого ребра	
		D	S	D	S	D	S
M	20–30	364,1	362,3	478,3	494,5	215	272,6
Me		373	356,5	464,5	400	226,5	235,5
DI		221,4– 506,9	264,1– 460,4	363,2– 593,4	230,7– 758,2	111,7– 318,2	101,6– 443,6
M	31–50	348,8	353,4	413,8	400,6	290,7	386,4
Me		341,5	339	374	429,5	287,5	363,5
DI		259,9– 437,6	278,7– 428	321,7– 505,9	303,8– 497,3	187– 394,3	253,9– 518,8
M	51–70	215,7	226,1	291,8	348,9	246,9	247,2
Me		177	218	315	340	271	291
DI		130,1– 301,3	138,5– 313,6	235,9– 347,6*	265,7– 432,1	181,3– 312,6	149,3– 345,2

Примечание * – достоверное отличие при $p=0,05$ по критерию Манна-Уитни в сравнении с группой 20–30 лет, ** – достоверное отличие при $p=0,05$ по критерию Манна-Уитни в сравнении с группой 31–50 лет.

Значения оптической плотности первого ребра и основания клювовидного отростка лопатки у лиц с промежуточной формой грудной клетки (ИГК 1,9–2,25)

	Возраст пациентов, лет	Плотность основания клювовидного отростка лопатки		Плотность бугорка первого ребра		Плотность переднего конца первого костной части первого ребра	
		D	S	D	S	D	S
M	20–30	319,3	313,3	490,3	475,3	268,70	296,9
Me		300	304,5	484,5	452	270,5	305
DI		272,7– 365,9	271– 355,6	431– 549,6	409,6– 541	243,2– 294,1	265,4– 328,3
M	31–50	224,1	276,4	387,9	374,1	249,2	273
Me		210	281	351	373	250	222
DI		182,7– 265,5*	207,3– 345,4	311,1– 464,6	321,6– 426,6	198,2– 300,2	199,8– 346,1
M	51–70	219,5	190,6	297,2	317	244,4	216,4
Me		218	188	315	288	177	194
DI		140,1– 298,9	130,6– 250,6*	199,8– 394,6*	232– 401,9*	97,5– 391,3	144,8– 288

Примечание * – достоверное отличие при $p=0,05$ по критерию Манна-Уитни в сравнении с группой 20–30 лет, ** – достоверное отличие при $p=0,05$ по критерию Манна-Уитни в сравнении с группой 31–50 лет.

Исходя из данных таблиц, достоверные отличия плотности костной ткани контрлатеральных структур верхней апертуры грудной клетки не выявляются ни в одной возрастной группе. В ходе исследования обнаружено снижение плотности костной ткани с возрастом, не зависимо от формы грудной клетки. Хотя ряд авторов, исследующих минеральную плотность костной ткани различных сегментов скелета, у пациентов ортопедического профиля, указывают на отличие в показателях минеральной плотности костей противоположных сторон [4,8].

В нашем исследовании диапазон плотности бугорка первого ребра у лиц обладающих разными типами грудных клеток и разных возрастных групп варьировал от +200НУ до +750НУ. В основании клювовидного отростка лопатки плотностные характеристики представляются в диапазоне от +50НУ до +500НУ. Оптическая плотность на уровне переднего конца первого ребра от +50НУ до +500НУ. Такая вариабельность показателей свидетельствует о том, что различные по морфологии костной ткани участки скелета человека, демонстрируют различную скорость возрастной потери минеральной плотности костной ткани связанную с неодинаковой функциональной нагрузкой.

Значения оптической плотности первого ребра и основания клювовидного отростка лопатки у лиц с трансверзальной формой грудной клетки (ИГК 2,25 >)

	Возраст пациент ов, лет	Плотность основания клювовидного отростка лопатки		Плотность бугорка первого ребра		Плотность переднего конца первого костной части первого ребра	
		D	S	D	S	D	S
M	20–30	326,3	368,4	534,8	567,8	246,8	281,5
Me		268	311	549	583	251	283
DI		224,5– 428,1	270,1– 466,7	431,3– 638,3	482– 653,6	221,5– 272,1	254,4– 308,6
M	31–50	283,5	363,5	452,3	462,8	213,1	269,8
Me		271	344	442	457	182	276
DI		216,7– 350,3	290,6– 436,49	369,9– 534,6	375,1– 550,5	132,8– 293,3	185,1– 354,6
M	51–70	200,7	172,2	264,5	301	194,7	236,2
Me		161,5	154,5	239,5	306	189	209
DI		23,05– 378,44	49,4– 295,03	160,7– 368,2*,**	217,3– 384,6*	128– 261,4	44,8– 427,6

Примечание * — достоверное отличие при $p=0,05$ по критерию Манна-Уитни в сравнении с группой 20–30 лет, ** — достоверное отличие при $p=0,05$ по критерию Манна-Уитни в сравнении с группой 31–50 лет.

Проведенный нами анализ выявил асимметричные возрастные изменения значений плотности костной ткани в разных соматотипических группах. У лиц с грацильной формой грудной клетки в области бугорка правого первого ребра, отмечается достоверно значимое снижение плотности костной ткани в возрастной группе старше 51 года по сравнению с молодыми людьми, у лиц с промежуточной и трансверзальной формами грудной клетки аналогичные изменения отмечаются с двух сторон (рис. 5). Бугорок первого правого ребра, у лиц с трансверзальной формой грудной клетки, достоверно постепенно теряет плотность во всех возрастных группах, при этом бугорок первого левого ребра по уровню минеральной плотности отличается только в группах 20–30 лет и старше 51 года.

Анализ минерализации основания клювовидного отростка лопатки показал, что только у лиц с промежуточной формой грудной клетки отмечается достоверное асимметричное снижение плотности костной ткани (рис. 6). Справа эти изменения выявлены в возрастной группе 31–50 лет, в то время как слева — в возрастной группе 51–70 лет. У лиц с грацильной формой грудной клетки процесс снижения плотности костной структуры основания клювовидного отростка протекает линейно в течение всей жизни, практически симметрично с двух сторон. В группе лиц с трансверзальной

формой грудной клетки плотность основания клювовидного отростка во второй возрастной группе резко повышается, с последующим симметричным, более выраженным снижением оптической плотности костной ткани.

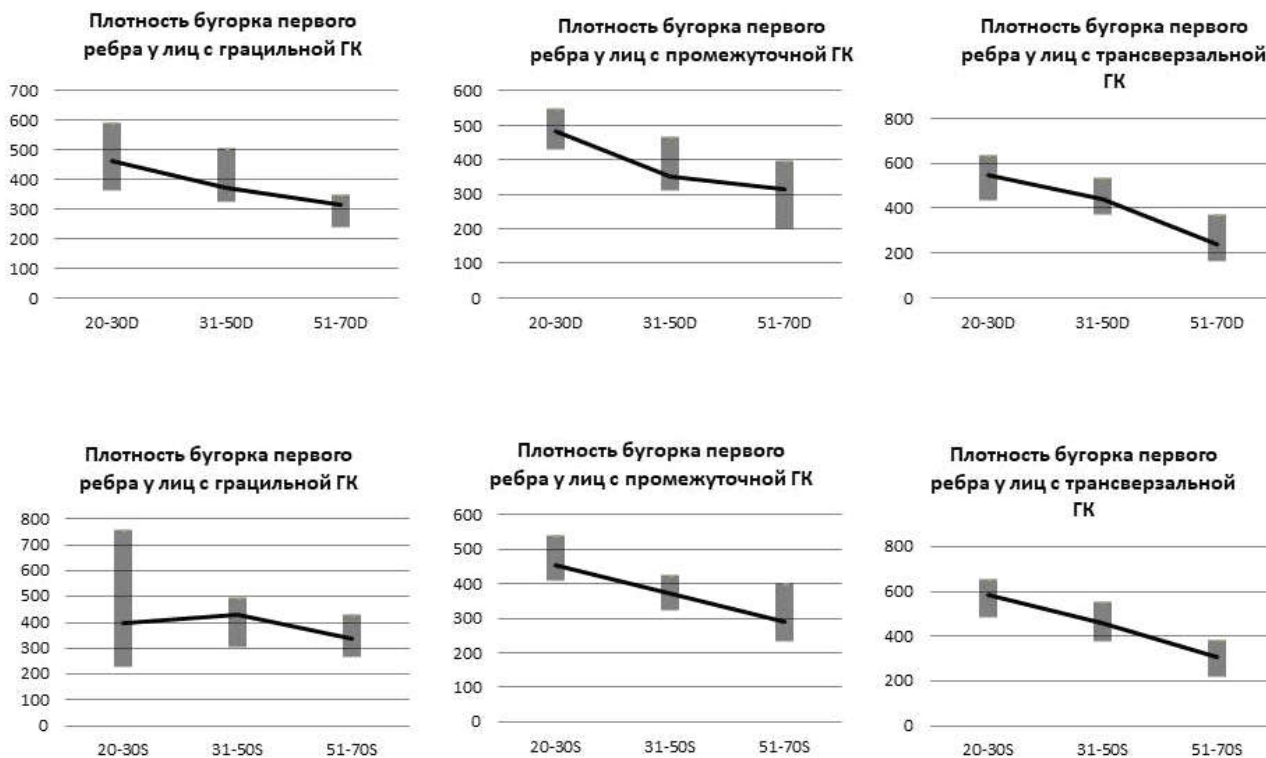


Рис. 5. Динамика плотностных показателей бугорка первого ребра у лиц с разными видами грудных клеток и возрастных категорий

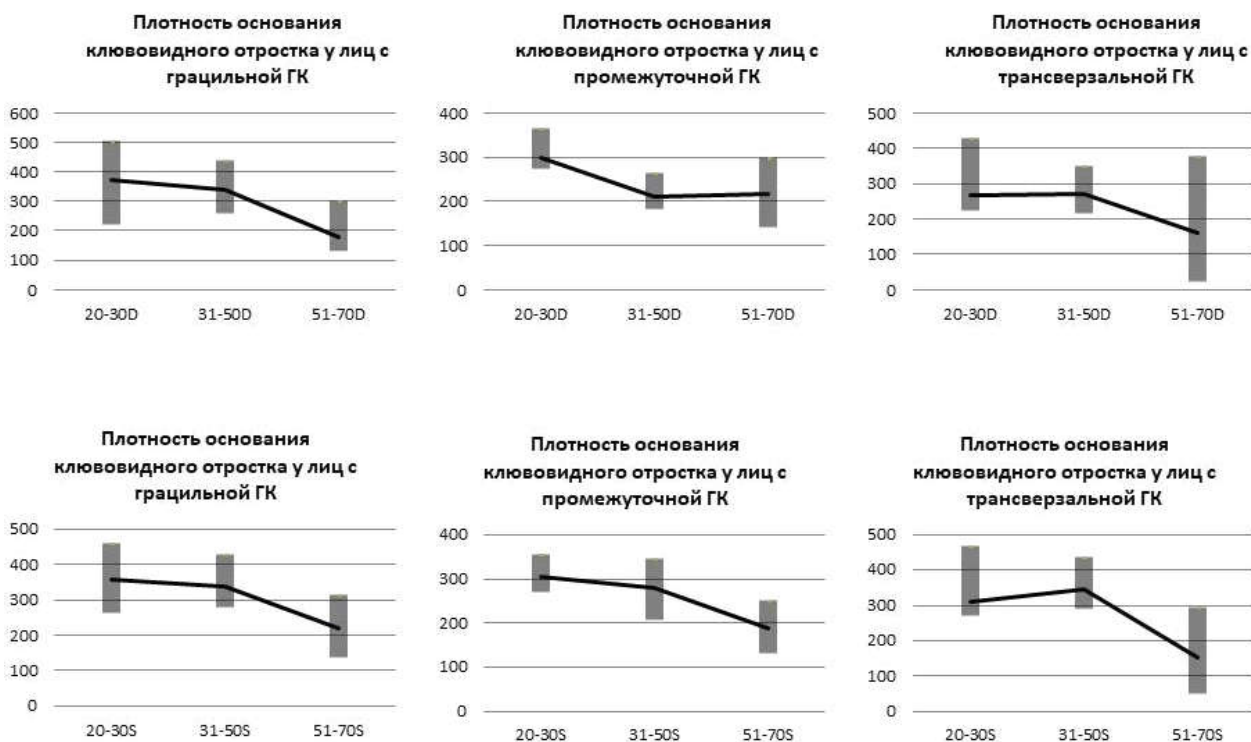


Рис. 6. Динамика плотностных показателей основания клювовидного отростка у лиц с разными видами грудных клеток и возрастных категорий

Выявленная асимметричная потеря оптической плотности бугорка первого ребра и основания клювовидного отростка лопатки, может быть связана с различной функциональной нагрузкой, что подтверждается исследованиями R.S. Rector et all. — 2008, E.Egan et all 2005, в области спортивной морфологии костной ткани [9, 10].

Достоверно значимого возрастного снижения плотности костной ткани на уровне переднего конца первого ребра не выявлено. У лиц с грацильной формой грудной клетки в разных возрастных группах оптическая плотность костной ткани увеличивается, с пиком повышения во второй возрастной группе, что может свидетельствовать о более активном участии в выполнении разных функциональных нагрузок (рис. 7). Напротив, у лиц с промежуточной и трансверзальной формами грудной клетки идет практически равномерная потеря плотности костной структуры.

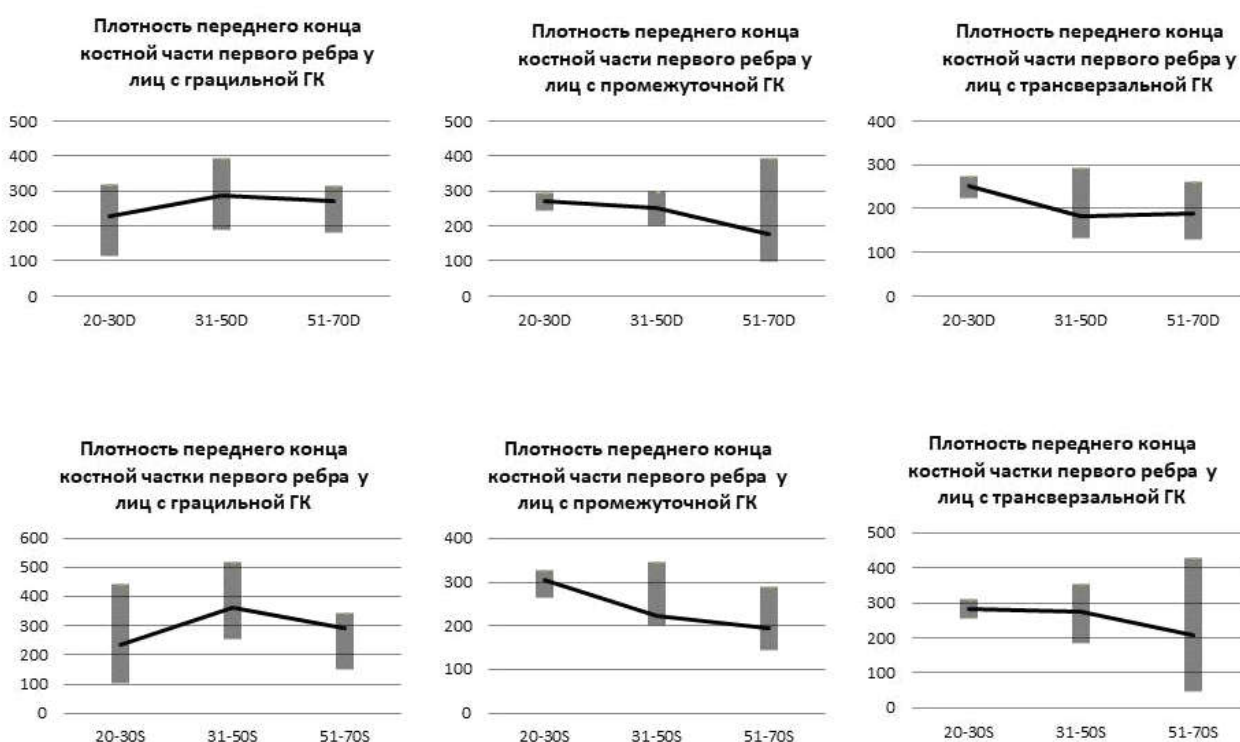


Рис. 7. Динамика плотностных показателей переднего конца костной части первого ребра у лиц с разными видами грудных клеток и возрастных категорий

Корреляционный анализ Спирмена при $p < 0,05$ выявил большое число связей различной силы между исследуемыми параметрами (рис. 8).

Так, у лиц с грацильной формой грудной клетки, наибольшее количество сильных корреляционных зависимостей, выявлено в возрастном промежутке от 20 до 30 лет — 6, с последующим снижением их числа в возрастных группах 31–50 лет — 5 и 51–70 — 2. Максимально взаимосвязанными структурами в возрастном промежутке 20–50 лет явились бугорки и передние концы обоих ребер. В возрастной группе 51–70 лет связи между ними асимметрично снижаются, с максимальным снижением в правой половине.

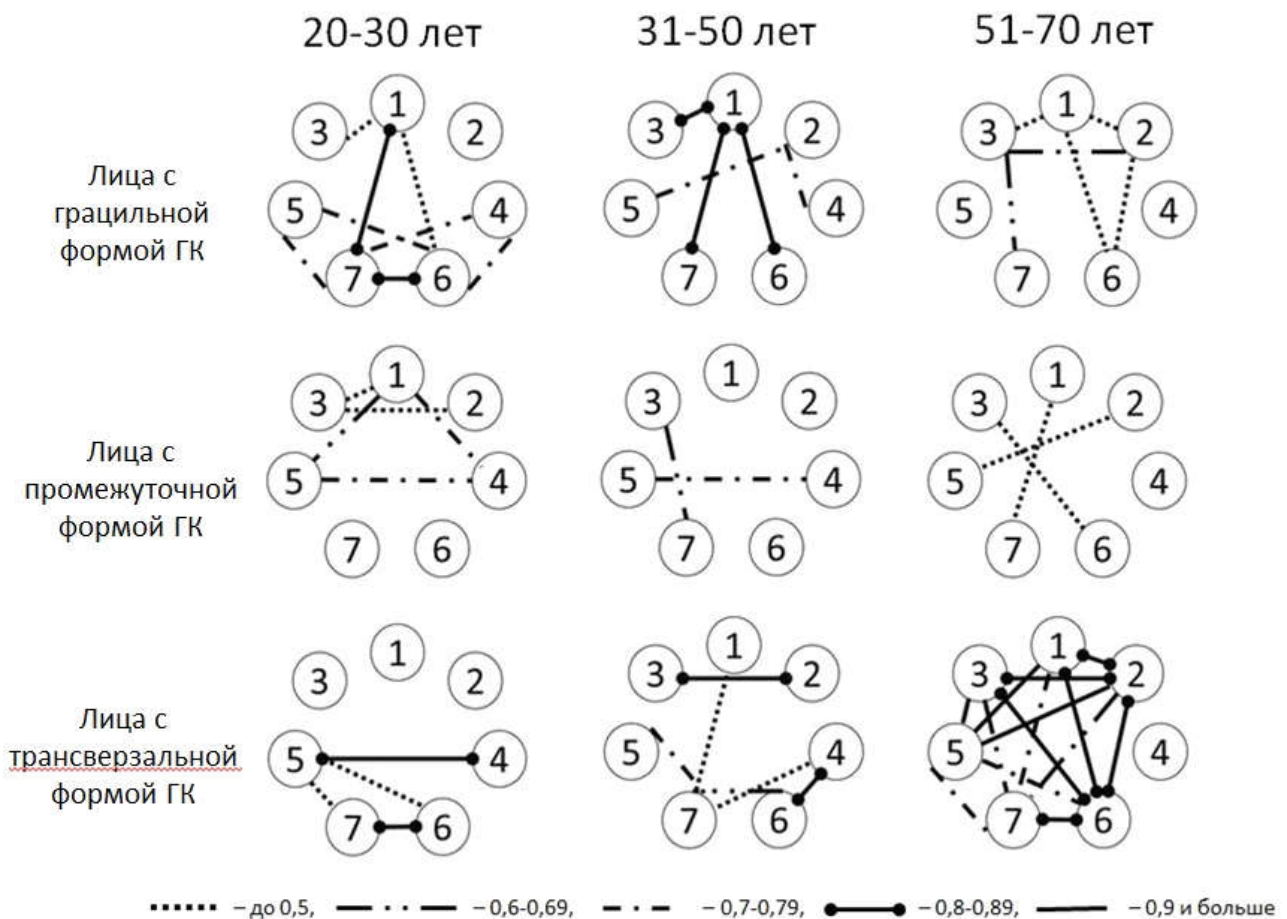


Рис. 8. Корреляционные зависимости лиц с разными формами грудных клеток в возрастной динамике. Цифровые обозначения: 1 – возраст, 2 – плотность основания клювовидного отростка справа, 3 – плотность основания клювовидного отростка слева, 4 – плотность бугорка первого ребра справа, 5 – плотность бугорка первого ребра слева, 6 – плотность переднего конца костной части первого ребра справа, 7 – плотность переднего конца костной части первого ребра слева

Для лиц с промежуточной формой грудной клетки характерно меньшее значение коэффициента корреляции, и меньшее число связей по сравнению с обладателями грациальной формы грудной клетки. В возрастной группе 20-30 лет выявлены связи между возрастом и бугорками обоих ребер – 3. С возрастом так же отмечается снижение числа сильных корреляционных зависимостей, до их полной утраты в старшей возрастной группе. Наиболее связанными между собой оказались бугорки первых ребер, не зависимо от принадлежности к стороне тела.

У лиц с трансверсальной формой грудной клетки наблюдается диаметрально противоположная картина корреляционных зависимостей. Их сила и количество увеличиваются с возрастом: группа 20–30 лет – 2, 31–50 лет – 3, 51–70 лет – 14. Так же в этой группе отмечается асимметричность силы корреляционной зависимости, достигающей своего максимума справа.

Заключение

Зависимость динамики потери плотности костной ткани и изменений числа и силы корреляционных связей между исследуемыми параметрами первого ребра и клювовидного отростка лопатки свидетельствует о ярко выраженной сома-

тотипической возрастной изменчивости данных структур, что необходимо учитывать при разработке восстановительного лечения и прогнозирования течения ортопедических заболеваний. Избранные нами области первого ребра и основания клювовидного отростка лопатки могут явиться прогностическими реперными точками, для изучения остеопорозных изменений, и должны быть объектом внимания при рядовых СКТ-исследованиях органов грудной клетки и произведенных прицельно. Данный подход и полученные данные инструментального исследования объективно помогают заподозрить, а в последующем подтвердить, проявления остеопороза, при мультидисциплинарном подходе.

Литература

1. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации; проблемы и пути решения / И. И. Дедов. — Текст : непосредственный // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7-18.
2. Анатомические особенности верхней апертуры грудной клетки у мужчин первого периода зрелого возраста / К. В. Ладыгин, И. Н. Яшина, С. В. Клочкова [и др.]. — Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — № 6. — С. 157.
3. Лесняк, О. М. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза у мужчин в амбулаторной практике / О. М. Лесняк. — Текст : непосредственный // Российский семейный врач. — 2017. — № 1. — С. 39-44.
4. Оценка параметров минеральной плотности костной ткани различных сегментов скелета у пациентов ортопедического профиля / Т. Б. Миначов, И. Р. Гафаров, А. О. Гинойн [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — Т. 9, № 6. — С. 61-63.
5. Соматотипологические особенности минеральной плотности костной ткани у мужчин, проживающих в северо-западных регионах России / И. Г. Пашкова, И. В. Гайворонский, М. А. Корнев, И. Н. Гайворонский. — Текст : непосредственный // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2016. — № 3(55). — С. 26-29.
6. Остеоденситометрия : методические рекомендации / сост. А. В. Петряйкин, Л. А. Низовцова, З. Р. Артюкова [и др.] — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : НПКЦ ДиТ ДЗМ, 2020. — 60 с. — (Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 88). — Текст : непосредственный.
7. Хофер, М. Компьютерная томография. Базовое руководство / М. Хофер ; пер с англ. — Москва : Медицинская литература, 2011. — 232 с. — ISBN 978-5-91803-004-2. — Текст : непосредственный.
8. Яшина, И. Н. К вопросу гомологии в структурной организации костей проксимальных сегментов конечностей человека. Курский научно-практический вестник / И. Н. Яшина, А. В. Иванов, С. В. Клочкова. — Текст : непосредственный // Человек и его здоровье. — 2019. — № 1. — С. 83-92.
9. Bone mineral density among female sports participants / E. Egan, T. Reilly, M. Giacomoni [et al.]. — Text : visual // Bone. — 2006. — 38 (2) : 222-33.
10. Participation in road cycling vs running is associated with lower bone mineral density in men / RS Rector, R. Rogers, M. Ruebel, PS Hinton. — Text : visual // Metabolism. — 2008. — Feb ; 57 (2) : 226-32.

Ладыгин Константин Владимирович (контактное лицо) — заочный аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО Курского государственного медицинского университета Минздрава России, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3. E-mail: kos-lad1991@mail.ru, тел.: +79192849470.

А. Х.Ланичева, Л. А.Шарафутдинова, В.В.Семченко

ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

ОЦЕНКА МИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕПАТОЦИТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ ГОЛЕНИ

В ранние сроки восстановительного периода после механической травмы определяются реактивные изменения гепатоцитов центральной и периферической зон, заключающиеся в увеличении митотической активности паренхиматозных клеток и одновременной активизацией внутриклеточных восстановительных процессов, сопровождающихся увеличением двуядерных клеток и повышением метаболической активности сохранившихся гепатоцитов.

Ключевые слова: механическая травма голени, гепатоцит, Ki-67.

A.KH.Lanicheva, L.A.Sharafutdinova, V.V.Semchenco

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ASSESSMENT OF MITOTIC ACTIVITY OF RAT LIVER HEPATOCYTES IN THE RECOVERY PERIOD AFTER MECHANICAL INJURY OF THE LOWER LEG

In the early stages of the recovery period after mechanical injury, reactive changes in hepatocytes of the central and peripheral zones are determined, consisting in an increase in the mitotic activity of parenchymal cells and simultaneous activation of intracellular recovery processes, accompanied by an increase in binuclear cells and an increase in the metabolic activity of preserved hepatocytes.

Keywords: *mechanical injury of the lower leg, hepatocyte, Ki-67.*

Введение

По мнению авторов большинства исследований, выраженность патологических изменений в тканях и органах, развивающихся на фоне травмы, зависит от степени, тяжести и характера повреждения. Известно, что интенсификация обмена веществ в тканях и органах травмированного сегмента конечности, а также развитие эндогенной интоксикации приводят к повышению функциональной нагрузки на печень в восстановительном периоде. Показано, что на фоне травмы в печени развиваются структурные и функциональные нарушения, обусловленные развитием циркуляторно-гипоксических повреждений клеточных структур и усилением эндотоксикоза.

Цель исследования

Исследовать динамику митотической активности гепатоцитов печени в восстановительном периоде после механической травмы голени у крыс.

Материал и методы

Объектом исследования являлись белые беспородные крысы массой 180–200 г (n=25), которым с помощью специальной установки (падающий груз) вызывали механическую травму бедра, моделирующую высококинетическое повреждение тканей. Животных контрольной (n=5) и опытных групп (n=20) содержали в одинаковых условиях вивария на стандартном сбалансированном рационе, при

свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными выполнялись согласно приказу МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными» № 755 от 12 августа 1977 г. в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ (протокол № 3 от 18.03.2021). Группы формировались из общего потока травмированных животных путем рандомизации с помощью случайных чисел: 1) группа I – контрольные животные (n=5); 2) группа II – экспериментальная группа с механической травмой (n=20). Забой животных производили под эфирным наркозом путем декапитации. Для морфологического исследования брали участок печени размером 0,5×1,5 см, через 6 часов (1-е сутки), 3-е, 7-е, 14-е сутки после травмы для всех групп животных. Образцы фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина на фосфатном буфере фирмы ООО «Биовитрум» (Санкт-Петербург). Для изучения клеточной пролиферации и дифференцировки использовали иммуногистохимические методы окраски. С помощью меченых моноклональных антител выявляли Ki-67 (маркер ядер активно пролиферирующих клеток). Постановку иммуногистохимического окрашивания осуществляли согласно рекомендациям фирмы-производителя. Визуализацию результатов проводили с использованием системы детекции Ultra Vision ONE Detection System HRP Polymer. Инкубировали с хромогеном – DAV Plus Substrate System. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в БиоМаунт-среду. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (фирма Labvision, США). При оценке экспрессии Ki-67 оценивали среднее число иммунопозитивных клеток на площади среза (100 мкм²). Оценка митотического индекса также проводилась путем подсчета количества двуядерных гепатоцитов в ткани печени.

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 («StatSoftInc», США). Вид распределения признаков в группах оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента), в противном случае – непараметрического критерия (U-критерий Манна-Уитни для парных сравнений). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Одним из возможных вариантов определения репаративного потенциала является оценка митотического индекса путем подсчета количества двуядерных гепатоцитов в ткани печени. Проведенные исследования (табл. 1) показали, что во всех зонах печени в первые сутки отмечается резкое увеличение числа двуядерных гепатоцитов. Таким образом, на ранних сроках после механического повреждения голени резко активизируются адаптивно-компенсаторные механизмы в печени экспериментальных животных.

**Количество двуядерных гепатоцитов у интактных крыс
и в восстановительном периоде после механической травмы**

	Контроль	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Центральная зона	1,7±0,44	6,0±1,15*	4,7±0,71*	5,0±0,82*	5,6±1,07*
Промежуточная зона	2,4±0,61	5,6±0,52*	7,1±0,64*	3,6±0,57	4,5±0,61*
Периферическая зона	3,0±0,74	7,7±0,73*	5,6±0,52*	4,2±0,52	3,9±3,9

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Увеличение числа двуядерных гепатоцитов после действия различного рода повреждающих факторов отмечают многие исследователи [1, 2]. Биологический смысл двуядерных гепатоцитов долгое время оставался неясным. В настоящее время многие исследователи считают, что образование двуядерных гепатоцитов из одноядерных при репаративной регенерации представляет собой резерв полиплоидизации [3, 4].

Двухъядерные клетки обычно считаются результатом амитоза, который подразумевает расщепление ядра, и этот амитоз был связан как с заменой старых клеток в аномальной ткани, так и с регенеративным ростом на фоне травмы [5].

Явление полиплоидизации на фоне травмы до сих пор остается загадочным. Полиплоидия может защитить гепатоциты от генотоксического повреждения за счет увеличения числа копий функциональных генов. Это может быть особенно важно для печени, которая выполняет основную функцию в метаболизме и выведении токсичных соединений. Кроме того, полиплоидия может быть экономичным решением проблем роста, которые возникают, когда орган работает в пределах своих возможностей, избегая большого спроса на энергию, которая представляет собой деление клеток [6].

Кроме процессов внутриклеточной регенерации на фоне механического повреждения голени в ранние сроки наблюдается активация клеточной регенерации. При иммуногистохимическом исследовании печени животных на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки после механического повреждения голени были выявлены изменения числа пролиферирующих Ki-67z-гепатоцитов. Первоначально белок Ki-67 рассматривался большинством исследователей как клинически значимый маркер опухолевых клеток. В настоящее время белок Ki-67, являющийся ядерным белковым комплексом с молекулярной массой 345–395 кДа, представляется одним из маркеров, который позволяет определить количество клеток, подвергшихся делению, так как этот белок экспрессируется только в ядрах пролиферирующих клеток и выявляется в G1 (в конце фазы), G2, S и M-фазах клеточного цикла с максимальной экспрессией в фазах G2 и M [7].

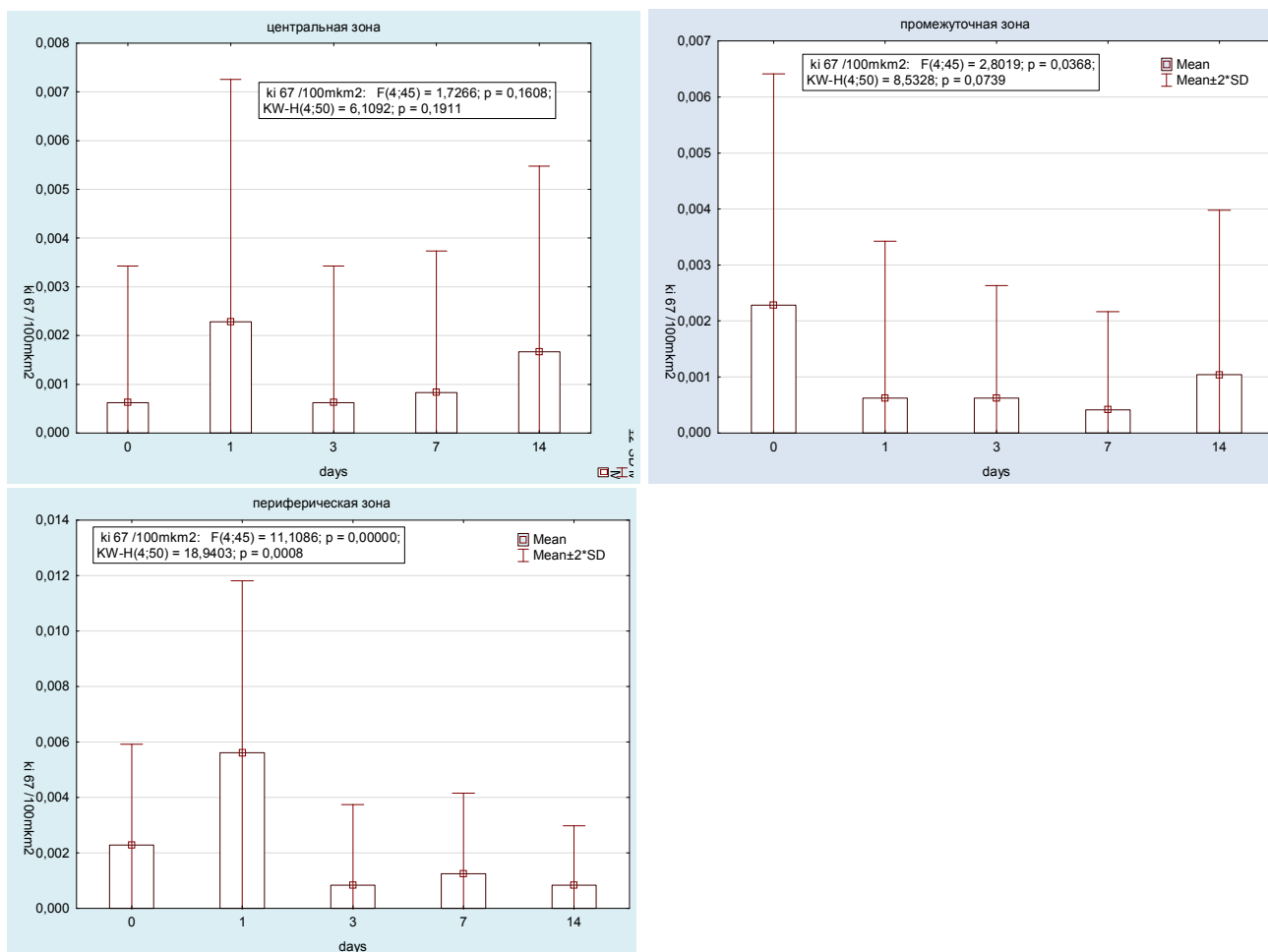


Рис. 1. Среднее число Ki-67 — иммунопозитивных гепатоцитов различных зон печени на фоне механической травмы голени в динамике

Результаты проведенного нами иммуногистохимического исследования интенсивности пролиферативных процессов в печени в восстановительный период после механического повреждения показало, что в первые сутки наблюдений определялось высокое содержание Ki-67-иммунопозитивных клеток в центральной и периферической зонах печеночной долики. Согласно полученным данными наименьшее число митозов в этих зонах печени было обнаружено на 3-й день эксперимента. В промежуточной зоне печени определяется уменьшение митотического потенциала клеток по сравнению с контролем во все сроки наблюдений. Лишь только на 14-й день определяется тенденция к повышению уровня пролиферативного потенциала. По-видимому, для гепатоцитов печеночной долики преобладающим типом регенерации промежуточной зоны, является внутриклеточная регенерация (табл. 1).

Заключение и выводы

Реактивные изменения гепатоцитов центральной и периферической зон на ранних сроках после механического воздействия проявляются в увеличении митотической активности паренхиматозных клеток и одновременной активизацией внутриклеточных восстановительных процессов, сопровождающихся увеличением двуядерных клеток и повышением метаболической активности сохранивших-

ся гепатоцитов. Морфометрическое исследование, выполненное в работе, показало, что в восстановительном периоде после механического повреждения голени имели место активация митотического деления и увеличение числа двуядерных гепатоцитов.

Литература

1. Медико-биологические и экологические проблемы здоровья населения Севера : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. Секция I. / ред. В. П. Зуевский. — Сургут : Сургутский государственный университет, 2000. — 288 с. — Текст : непосредственный.
2. Интенсивность экспрессии белка ki-67 клетками печени при экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс / Н. Н. Чучкова, К. А. Пазиненко, М. В. Сметанина [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. — 2022. — Т. 23, № 1. — С. 188-191.
3. Солопаев, Б. П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени : экспериментальные основы регенерации терапии болезней печени / Б. П. Солопаев. — Горький : Волго-Вятское книжное изд-во, 1980. — 239 с. — Текст : непосредственный.
4. Туманишвили Г. Д., О теории внутритканевой регуляции скорости размножения клеток / Г. Д. Туманишвили, Н. В. Козлов, Н. В. Саламатина. — Текст : непосредственный // Журнал общей биологии. — 1968. — № 6. — С. 711-718.
5. Burn injury induces histopathological changes and cell proliferation in liver of rats / JA Bortolin, HT Quintana, Tde C Tomй [et. al.]. — doi:10.4254/wjh.v8.i6.322. — Text : electronic // *World J Hepatol.* — 2016. — 8 (6) : 322-330.
6. De Handt, HA Observations of the binucleate cells of the liver / HA Handt De, AM Elwi, MA Soliman. — Text : visual // *Nature.* — 1966. — 212 : 827-829.
7. Hepatic resection in the rat fetal rabbit. Histological comparision of tissue regeneration in the fetus versus the adult / M. Patricolo, N. Paolocci, A. Zangari [et al.]. — Text : visual // *Ninerva Chir.* — 1996. — Vol. 51 (11). — P. 971-977.

Ланичева Альбина Хамитовна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры гистологии БГМУ, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел: 8-9174335550 e-mail: anichevaa@mail.ru

А. Х. Ланичева¹, Л. А. Шарафутдинова¹, В. В. Семченко²

¹ ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина», Омск, Россия

ОЦЕНКА МИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕПАТОЦИТОВ И СОДЕРЖАНИЯ ДВУЯДЕРНЫХ КЛЕТОК В ПЕЧЕНИ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ БЕДРА

В восстановительном периоде после механической травмы бедра у половозрелых белых крыс определяются реактивные изменения гепатоцитов в центральной, промежуточной и периферической зонах, заключающиеся в усилении митотической активности паренхиматозных клеток и одновременной активизацией внутриклеточных восстановительных процессов за счет увеличения количества двуядерных клеток и повышения метаболической активности сохранившихся гепатоцитов, выраженные в разной степени в динамике посттравматического периода.

Ключевые слова: механическая травма бедра, гепатоцит, Ki-67, регенерация.

A.KH. Lanicheva¹, L.A. Sharafutdinova¹, V.V. Semchenco²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin, Omsk, Russia

ASSESSMENT OF MITOTIC ACTIVITY OF HEPATOCYTES AND THE CONTENT OF BINUCLEATED CELLS IN THE LIVER IN WHITE MATURE RATS IN THE RECOVERY PERIOD AFTER MECHANICAL INJURY OF SOFT TISSUES OF THE THIGH

In the early stages of the recovery period after mechanical hip injury, reactive changes in hepatocytes of the central, intermediate and peripheral zones are determined, consisting in an increase in the mitotic activity of parenchymal cells and simultaneous activation of intracellular recovery processes, accompanied by an increase in the number of binucleated cells and an increase in the metabolic activity of preserved hepatocytes.

Keywords: mechanical injury of the thigh, hepatocyte, Ki-67.

Введение

По мнению авторов большинства исследований, выраженность патологических изменений в тканях и органах, развивающихся на фоне травмы, зависит от степени, тяжести и характера повреждения. Известно, что интенсификация обмена веществ в тканях и органах травмированного сегмента конечности, а также развитие эндогенной интоксикации приводят к повышению функциональной нагрузки на печень в восстановительном периоде. Показано, что на фоне травмы в печени развиваются структурные и функциональные нарушения, обусловленные развитием циркуляторно-гипоксических повреждений клеточных структур и усилением эндотоксикоза.

Цель исследования

Оценить динамику митотической активности гепатоцитов и содержание двуядерных клеток в различных зонах долек в печени в восстановительном периоде после механической травмы мягких тканей бедра у крыс.

Материал и методы

Объектом исследования являлись белые беспородные крысы самцы массой 180–200 г ($n=25$), которым с помощью специальной установки (падающий груз) вызывали механическую травму бедра, моделирующую высококинетическое повреждение тканей. Животных контрольной ($n=5$) и опытной групп ($n=20$) содержали в одинаковых условиях вивария на стандартном сбалансированном рационе, при свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными выполнялись согласно приказу МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными» № 755 от 12 августа 1977 г. в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ (протокол № 3 от 18.03.2021). Группы формировались из общего потока травмированных животных путем рандомизации с помощью случайных чисел: 1) группа I – контрольные животные ($n=5$); 2) группа II – экспериментальная группа с механической травмой ($n=20$). Забой животных производили под эфирным наркозом путем декапитации. Для морфологического исследования брали участок печени размером $0,5 \times 1,5$ см, через 1, 3, 7 и 14 суток после травмы. Образцы фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина на фосфатном буфере фирмы ООО «Биовитрум» (Санкт-Петербург). Для изучения клеточной пролиферации и дифференцировки использовали иммуногистохимический метод окраски. С помощью меченых моноклональных антител выявляли Ki-67 (маркер ядер активно пролиферирующих клеток). Постановку иммуногистохимического окрашивания осуществляли согласно рекомендациям фирмы-производителя. Визуализацию результатов проводили с использованием системы детекции Ultra Vision ONE Detection System HRP Polymer. Инкубировали с хромогеном – DAV Plus Substrate System. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в БиоМаунт-среду. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (фирма Labvision, США). При оценке экспрессии Ki-67 оценивали среднее число иммунопозитивных клеток на площади среза (100 мкм^2). Оценка клеточной регенерации гепатоцитов также проводилась путем подсчета количества двуядерных гепатоцитов в ткани печени в десяти полях зрения.

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 («StatSoftInc», США). Вид распределения признаков в группах оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента), в противном случае – непараметрического критерия (U-критерий Манна-Уитни для парных сравнений). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Одним из наиболее информативных вариантов определения репаративного потенциала печени является оценка митотического индекса и подсчета количества двуядерных гепатоцитов. Проведенные исследования (табл. 1) показали, что во

всех зонах печени в первые сутки отмечается резкое увеличение числа двуядерных гепатоцитов, что свидетельствует о выраженной активации компенсаторно-восстановительных процессов на уровне популяции гепатоцитов в ранние сроки после механического воздействия.

Таблица 1

Количество двуядерных гепатоцитов у интактных крыс и в восстановительном периоде после механической травмы ($M \pm m$)

Зона долики	Контроль	Восстановительный период, сутки			
		1	3	7	14
Центральная зона	1,7±0,44	6,0±1,15*	4,7±0,71*	5,0±0,82*	5,6±1,07*
Промежуточная зона	2,4±0,61	5,6±0,52*	7,1±0,64*	3,6±0,57	4,5±0,61*
Периферическая зона	3,0±0,74	7,7±0,73*	5,6±0,52*	4,2±0,52	3,9±3,9

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Увеличение числа двуядерных гепатоцитов после действия различного рода повреждающих факторов отмечают многие исследователи [1, 2]. Усиленное образование двуядерных гепатоцитов при репаративной регенерации происходит в результате их полиплоидизации [3, 4]. Полиплоидия обеспечивает защиту гепатоцитов от генотоксического повреждения за счет увеличения числа копий функциональных генов. Это особенно важно для печени, которая нейтрализует и выводит токсичные соединения. Кроме того, полиплоидия может быть экономичным процессом для стимуляции репаративного гистогенеза при функционировании органа, работающего в условиях сильного напряжения в пределах своих возможностей, избегая большого спроса на энергию, которая затрачивается при делении клеток [5, 6].

Кроме усиления процессов внутриклеточной регенерации на фоне механического повреждения бедра в ранние сроки наблюдается активация клеточной регенерации. При иммуногистохимическом исследовании печени животных через 1, 3, 7 и 14 суток после механического повреждения бедра выявлены изменения числа пролиферирующих Ki-67-гепатоцитов. В настоящее время белок Ki-67, являющийся ядерным белковым комплексом с молекулярной массой 345–395 кДа, представляется одним из маркеров, который позволяет определить количество пролиферирующих клеток, так как этот белок экспрессируется только в ядрах пролиферирующих клеток и выявляется в G1 (в конце фазы), G2, S и M-фазах клеточного цикла с максимальной экспрессией в фазах G2 и M.

Результаты проведенного нами иммуногистохимического исследования интенсивности пролиферативных процессов в печени в восстановительный период после механического повреждения показали, что в первые сутки наблюдений определялось высокое содержание Ki-67-иммунопозитивных клеток, особенно в центральной и периферической зонах печеночных долек. Согласно полученным данными, наименьшее число митозов в этих зонах долек печени было обнаружено

через 3 суток эксперимента. В промежуточной зоне долек в печени определяется снижение митотического потенциала клеток по сравнению с контролем во все сроки наблюдений. Лишь через 14 суток определяется тенденция к повышению уровня пролиферативной активности (табл. 1).

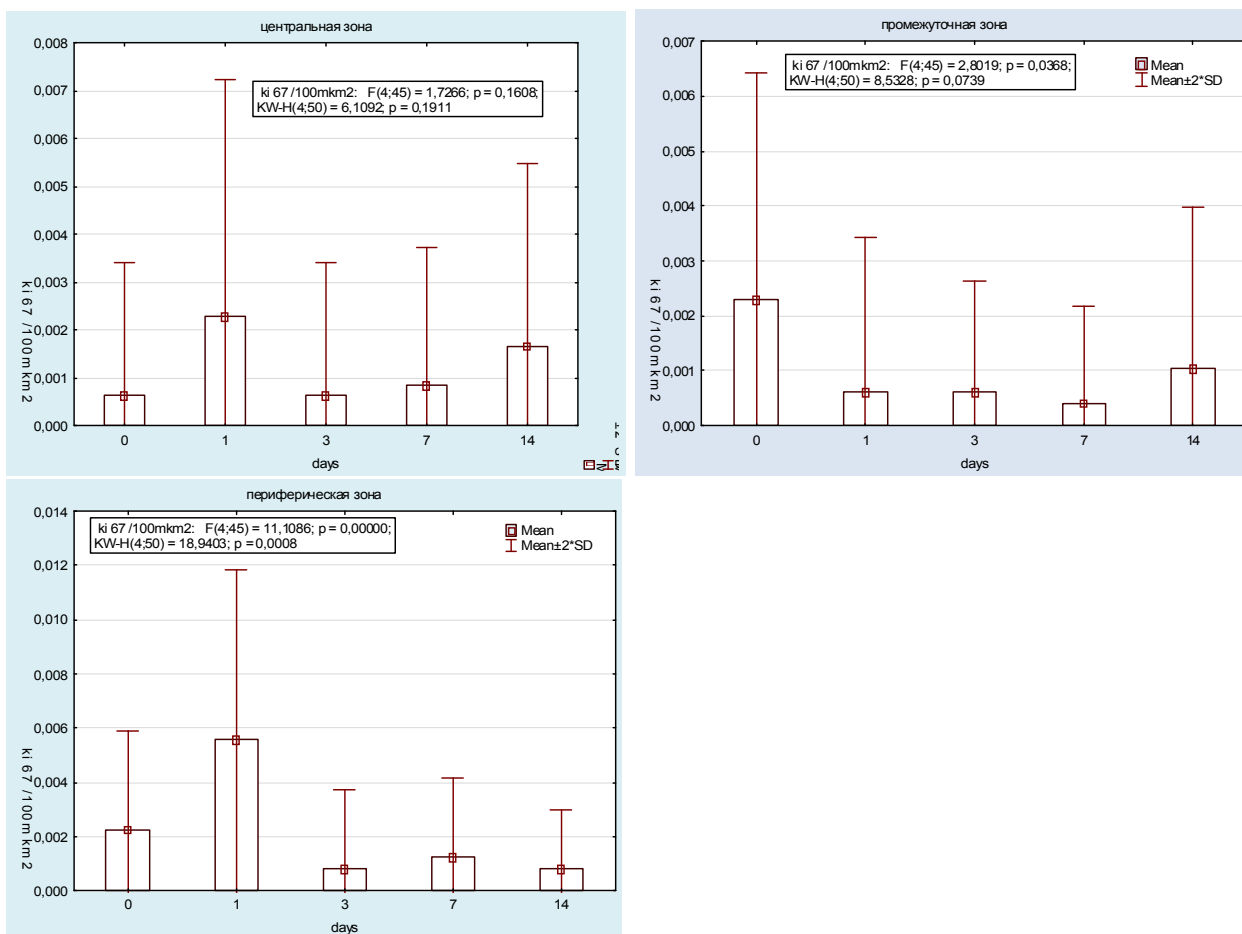


Рис. 1. Среднее число Ki-67 — иммунопозитивных гепатоцитов различных зон печени на фоне механической травмы бедра в динамике

Заключение

Таким образом, результаты проведенного морфометрического и иммуногистохимического исследования показали разной степени выраженности репаративные процессы в разных зонах печеночных долек в течение 14 суток после механического воздействия на мягкие ткани бедра у крыс. Реактивные компенсаторно-восстановительные изменения в популяции гепатоцитов проявляются усилением митотической активности паренхиматозных клеток и одновременной активизацией внутриклеточных восстановительных процессов за счет увеличения содержания двуядерных клеток и повышения метаболической активности сохранившихся гепатоцитов, что позволяет компенсировать функцию поврежденных и погибших печеночных клеток в реабилитационном периоде

Литература

1. Медико-биологические и экологические проблемы здоровья населения Севера : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. Секция I / ред. В. П. Зуевский. — Сургут : Сургутский государственный университет, 2000. — 288 с. — Текст : непосредственный.

2. Интенсивность экспрессии белка ki-67 клетками печени при экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс / Н. Н. Чучкова, К. А. Пазиненко, М. В. Сметанина [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. — 2022. — Т. 23, № 1. — С. 188-191.
3. Солопаев, Б. П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени : экспериментальные основы регенерации терапии болезней печени / Б. П. Солопаев. — Горький : Волго-Вятское книжное изд-во, 1980. — 239 с. — Текст : непосредственный.
4. Блинкова, Н. Б. Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у пациентов из разных возрастных групп / Н. Б. Блинкова, С. В. Сазонов, С. Л. Леонтьев. — Екатеринбург : Юника, 2017. — 106 с. — Текст : непосредственный.
5. Polyploid Hepatocytes Facilitate Adaptation and Regeneration to Chronic Liver Injury / PD Wilkinson, F. Alencastro, ER Delgado [et al.]. — doi:10.1016/j.ajpath.2019.02.008. — Text : electronic // *Am J Pathol.* — 2019. — 189 (6) : 1241-1255.
6. Hepatocyte Ploidy Is a Diversity Factor for Liver Homeostasis / C. Kreutz, S. MacNelly, M. Follo M. [et al.]. — doi:10.3389/fphys.2017.00862. — Text : electronic // *Front Physiol.* — 2017. — 8 : 862. Published 2017 Oct 31.

Ланичева Альбина Хамитовна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры гистологии БГМУ, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел: 8-9174335550 e-mail: lanichevaa@mail.ru

Е.И.Лебедева ^{1*}, А.Т.Щастный ¹, А.С.Бабенко ²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

²Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра биоорганической химии

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ МРНК ГЕНОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ TWEAK/FN14 И VEGF ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ

При экспериментальном фиброзе печени крыс Wistar индуцированном тиоацетамидом в паренхиме органа методом непараметрической ранговой корреляции Спирмена установлена статистически значимая зависимость между геном tweak сигнального пути TWEAK/FN14 и факторами ангиогенеза *ang* и *vegf*. В зависимости от стадии фиброза сила корреляционных связей изменялась от умеренной ($r=0,44$) к средней ($r=0,69$) и тесной ($r=0,71$). Полученные результаты дают основания предположить, что данные гены выполняют определенную роль в ангиогенезе венозной системы при фиброгенезе органа. Тем не менее следует отметить, что ген *vegf* имеет свои особенности поведения как по уровню экспрессии, так и по проявлению корреляционных связей с геном *tweak*. Отсутствие связей между генами на 9, 13 и 15 неделях эксперимента свидетельствует о том, что ген *tweak* задействован и в других в настоящее время не изученных процессах. Ген *fn14* практически не активен к установлению взаимосвязей с факторами ангиогенеза. Возможно, в выявленном процессе ангиогенеза венозной системы принимают участия и другие ангиогенные факторы, которые в настоящем исследовании не изучались и ген *fn14* коррелирует с ними, и именно они играют ключевую роль при патологическом ангиогенезе. Полученные фундаментальные данные указывают на то, что при разработке антифибротической терапии необходимо учитывать различное поведение генов одного сигнального пути.

Ключевые слова: крысы Wistar, фиброз печени, гены *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegf*, корреляционный анализ.

E.I. Lebedeva ¹, A.T. Shchastny ¹, A.S. Babenka ²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University Department of Histology,
Cytology and Embryology

²Belarussian State Medical University Department of Bioorganic Chemistry

CORRELATION OF TWEAK/FN14 AND VEGF PATHWAYS IN EXPERIMENTAL LIVER FIBROSIS

Experimental liver fibrosis in Wistar rats was induced by thioacetamide. Spearman's nonparametric rank correlation method established a statistically significant relationship between the *tweak* gene of the TWEAK/FN14 signaling pathway and the angiogenesis factors *ang* and *vegf*. Depending on the stage of fibrosis, the strength of correlations varied from moderate to strong. The results obtained suggest that these genes play a certain role in the angiogenesis of the venous system during organ fibrogenesis. The *vegf* gene has its own behavioral features both in terms of the level of expression and the manifestation of correlations with the *tweak* gene. The absence of links between genes at 9, 13, and 15 weeks indicates that the *tweak* gene is also involved in other currently unexplored processes. The *fn14* gene is practically inactive in establishing relationships with angiogenesis factors. It is possible that other angiogenic factors are

also involved in the identified process of angiogenesis of the venous system. It is possible that the *fn14* gene correlates with them and this plays a key role in pathological angiogenesis. The data obtained indicate that the development of antifibrotic therapy should take into account the different behavior of genes of the same signaling pathway.

Key words: *Wistar rats, liver fibrosis, tweak, fn14, ang, vegf genes, correlation analysis.*

Введение

Одной из фундаментальных проблем гепатологии остается понимание клеточно-молекулярных механизмов патологического ангиогенеза при прогрессировании фиброза печени. Согласно литературным данным фиброгенез сопровождается капилляризацией синусоидов, ангиогенезом в портальных зонах и соединительнотканых септах. Накопленные данные позволяют сделать выводы о вовлечении в эти процессы ряда сигнальных путей [1–4].

Показано, что сигнальный путь TWEAK/FN14 является одновременно фактором роста и миграции эндотелиальных клеток. Причем он может функционировать как самостоятельно, так и в сочетании с FGF-2 (основной фактор роста фибробластов 2) или VEGF-A (факторов роста эндотелия сосудов A), регулируя патологический ангиогенез. Основными факторами ангиогенеза являются VEGF (семейство факторов роста эндотелия сосудов), ANG1 и 2 (ангиогенин 1 и 2), PDGF (фактор роста тромбоцитов), TGF- β (трансформирующий фактор роста β), χ FGF (фактор роста фибробластов χ) [5–8].

В настоящее время достигнут значительный прогресс в познании работы сигнального пути TWEAK/FN14 при фиброгенезе органов, но при этом еще многое предстоит изучить. Ученые сообщают о необходимости исследования роли пути TWEAK/FN14 в процессе патологического ангиогенеза в зависимости от стадий фиброза. Понимание молекулярных каскадов будет иметь решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий [9–10].

В связи с вышеизложенным цель исследования состояла в поиске новых подробностей взаимодействия сигнального пути TWEAK/FN14 и факторов ангиогенеза при экспериментальном фиброзе печени. В качестве основных объектов использовали ключевые молекулярные мишени ангиогенеза *vegf* и *ang*, а также комплекс TWEAK/FN14. Предметом исследования являлся уровень мРНК указанных мишеней на различных стадиях индуцированного фиброгенеза.

Материал и методы

В эксперименте использовали 117 половозрелых крыс-самцов Wistar весом от 190–210 г. Протокол исследования был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 6 от 03.01.2019).

Фиброз и цирроз печени у животных индуцировали свежеприготовленным раствором тиоацетамида, который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в нед в течение 17 нед. С использованием генератора случайных чисел животные были разделены на 9 групп по 12 крыс

в каждой. Опытных крыс выводили из эксперимента декапитацией с применением гильотины в состоянии кратковременного эфирного наркоза через 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 нед, а интактных — по окончании эксперимента.

Протокол выделения суммарной РНК из исследуемых образцов печени, синтез кДНК на матрице суммарной РНК, проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и оценка уровня мРНК генов описаны в статье [11].

Последовательности специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов представлены в статье [12]. Приводим список исследуемых генов.

- *tweak*: *Tnfsf12* — член суперсемейства фактора некроза опухоли 12, TNFsuperfamilymember 12;
- *fn14*: *Tnfrsf12a* — член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 12A, TNF receptor superfamily member 12A;
- *ang*: *Ang* — ангиогенин, *angiogenin*;
- *vegf*: *Vegfa* — фактор роста эндотелия сосудов A, *vascular endothelial growth factor A*;
- *hes1*: *Hes1* — фактор транскрипции bHLH семейства *hes*, *hes family bHLH transcription factor 1*.

Ген *hes1* использован в качестве референсного гена поскольку в предварительных экспериментах показал высокий уровень стабильности экспрессии.

Для проведения морфологического исследования образцы печени фиксировали в 10 %-ном растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере в течение 24 часов. После стандартной проводки и заливки ткани парафином изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани — методом Маллори. Степень фиброза оценивали с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G. [13].

Результаты количественных измерений оценивали с использованием программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft, IBM SPSS Statistics 23.0, Microsoft Office Excel. Получали описательные статистики, осуществляли анализ соответствия частотного распределения исследуемых признаков нормальному закону (распределению Гаусса) по критерию Шапиро-Уилка. О достоверности различий изучаемых признаков в зависимости от продолжительности эксперимента в группах с нормальным частотным распределением данных судили по t-критерию Стьюдента (*Studentt-test*); в случае отличия выборок от нормального частотного распределения использовали U-критерий Манна-Уитни (*Mann-WhitneyU-test*) — наиболее чувствительную непараметрическую альтернативу t-критерию для независимых выборок. Для выявления наличия зависимости и ее силы между изучаемыми признаками использовали непараметрическую ранговую корреляцию Спирмена.

Результаты и обсуждение

В рамках настоящего исследования мы учитывали только сильную, среднюю и умеренную связи между генами [14]. Все установленные коэффициенты корреляции значимые на уровне $p < 0,05$.

Гистологический анализ печени крыс контрольной группы соответствовал критериям нормы, а степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F0. Между генами *tweak/ang*, *tweak/vegф* отмечали умеренную корреляционную связь ($r=0,35$, $r=0,40$ соответственно). При этом между генами *fn14/ang* и *fn14/vegф* связь отсутствовала.

Через 3 нед эксперимента в печени крыс наблюдали портальный и очаговый центролобулярный фиброз. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F1. Корреляционную связь умеренной силы определили только между генами *tweak/ang* ($r=0,37$).

На фоне дальнейшей интоксикации крыс тиацетамидом (5 нед) и прогрессировании фиброза печени между генами *tweak/ang*, *tweak/vegф* отмечали среднюю корреляционную связь ($r=0,69$, $r=0,53$ соответственно). Ген *fn14* не проявлял взаимосвязи с ангиогенными факторами. На гистологических препаратах отмечали портальный, мостовидный и очаговый центролобулярный фиброз. Его степень соответствовала F2/F3.

По истечении 7 нед эксперимента на стадии фиброза F3/F4 между *tweak/ang*, *tweak/vegф* снова выявили умеренную корреляционную связь ($r=0,44$, $r=0,40$ соответственно). Следует отметить, что на данном сроке между геном *fn14/vegф* также установлена умеренная корреляционная связь $r=0,39$.

В дальнейший срок исследования (9 нед) на уровне процесса трансформации фиброза печени в цирроз корреляционные связи между генами сигнального пути TWEAK/FN14 и факторами ангиогенеза отсутствовали. На гистологических препаратах наблюдали формирование единичных ложных печеночных долек рядом с портальными зонами. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F4/F5.

Последующие исследования показали, что через 11 нед эксперимента между *tweak/ang*, *tweak/vegф* вновь восстановилась средняя корреляционная связь ($r=0,56$, $r=0,58$ соответственно). При этом *fn14* с факторами ангиогенеза не связан. В печени животных степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F5 (неполный цирроз).

Через 13 и 15 нед эксперимента гистологическое исследование печени крыс выявило тотальное поражение паренхимы — достоверный цирроз, F6. Корреляционные связи между генами сигнального пути TWEAK/FN14 и факторами ангиогенеза не установлены.

На фоне глубоких морфологических изменений печени животных (17 нед, стадия фиброза F6, цирроз) сопровождающихся полной перестройкой гистоархитектоники органа наблюдали восстановления корреляционных связей между исследуемыми генами. Тесная связь определялась между *tweak/ang* ($r=0,71$), средняя между *tweak/vegф* ($r=0,60$).

Необходимо отметить, что, начиная с 9 нед эксперимента в портальных зонах и соединительнотканых септах со стороны венозной системы печени выявили выраженные изменения, проявляющиеся формированием множества венул и мел-

ких вен. Наши результаты согласуются с данными других исследователей, которые в своих работах также сообщают об ангиогенезе в портальных зонах [15–16].

Таким образом, в паренхиме печени крыс Wistar при экспериментальном фиброзе, индуцированном тиоацетамидом методом непараметрической ранговой корреляции Спирмена установлена статистически значимая зависимость только между генами *tweak/ang*, *tweak/vegf*. Сила корреляционных связей изменялась от умеренной к средней и тесной в зависимости от стадии фиброза. В ходе анализа мы выявили несколько «аномальных» контрольных точек (нед эксперимента), в которых корреляция между уровнем мРНК исследуемых молекулярных мишеней практически полностью отсутствовала. Сравнение корреляции *tweak/ang* и *tweak/vegf* во всех контрольных точках представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена
между уровнем экспрессии генов *tweak/ang* и *tweak/vegf*.**

Стадии фиброза по шкале Ishak K.G.	Недели эксперимента/ контрольные точки	Коэффициенты корреляции значимые на уровне $p < 0,05$	
		<i>tweak/ang</i>	<i>tweak/vegf</i>
F0	Контроль/ m3	0,35	0,40
F1	3 нед/ m1	0,37	—
F2/F3	5 нед/ m2	0,69	0,53
F3/F4	7 нед/ m3	0,44	0,40
F4/F5	9 нед/ m4	—	—
F5	11 нед/ m5	0,56	0,58
F6	13 нед/ m6	—	—
F6	15 нед/ m7	—	—
F6	17 нед/ m8	0,71	0,60

На протяжении всего эксперимента уровень мРНК генов-мишеней статистически значимо коррелировал. Это дает основания предполагать, что как функции, так и их направленность в процессе индуцированного фиброгенеза у них схожи. В разных контрольных точках коэффициент корреляции варьировал. Несмотря на то, что корреляционные связи не были очень сильными, они четко прослеживались. Тем не менее, мы выделили две «аномальные», по нашему мнению, точки, в которых корреляция по каким-то причинам становилась очень слабой.

Во-первых, наше внимание привлекла контрольная точка m1 (3 нед эксперимента) поскольку в ней не обнаружена корреляция между *tweak/vegf* в то время, как в начале эксперимента и далее она четко прослеживалась. Интересно, что в этой точке уровень мРНК всех генов-мишеней статистически значимо снизился, однако в случае *tweak* и *ang* к точке m2 снижение продолжалось, в то время как в случае *vegf* остановилось [11, 12]. Что формально и привело к снижению корреляции. Тем не менее, мы отметили эту точку как вероятную цель для дальнейше-

го изучения с более подробным рассмотрением морфологических и молекулярно-генетических особенностей паренхимы органа.

Во-вторых, особый интерес вызывает контрольная точка m4 (9 нед эксперимента), в которой аналогично с m1 (3 нед эксперимента) падает корреляция генов-мишеней. Однако в этот раз симметрично для *tweak/ang* и *tweak/vegf*. Это также формально объяснимо небольшим ростом уровня мРНК *tweak* на фоне стабильного снижения *ang* и *vegf* [11, 12]. При этом именно такая особенность поведения уровня мРНК *tweak* в точке m4, по нашему мнению, требует более детального ее изучения в дальнейшем с использованием более широкого арсенала методов. Вероятно, переход фиброза в цирроз в этой точке сопровождается активацией механизмов, регулируемых TWEAK/FN14 даже несмотря на угнетение экспрессии гена *tweak* в ходе фиброгенеза.

Заключение

В рамках нашей работы практически на всех стадиях фиброза печени установлена корреляционная связь между геном *tweak* сигнального пути TWEAK/FN14 и факторами ангиогенеза *ang* и *vegf*. Полученные результаты дают основания предположить, что данные гены выполняют определенную роль в ангиогенезе венозной системы при фиброгенезе органа. Тем не менее следует отметить, что ген *vegf* имеет свои особенности поведения как по уровню экспрессии, так и по проявлению корреляционных связей с геном *tweak*. Отсутствие связей между генами на 9, 13 и 15 нед свидетельствует о том, что ген *tweak* задействован и в других в настоящее время не изученных процессах.

Ген *fn14* практически не активен к установлению взаимосвязей с факторами ангиогенеза. Возможно, в выявленном процессе ангиогенеза венозной системы принимают участия и другие ангиогенные факторы, которые в настоящем исследовании не изучались и ген *fn14* коррелирует с ними, и именно они играют ключевую роль при патологическом ангиогенезе. Полученные фундаментальные данные указывают на то, что при разработке антифибротической терапии необходимо учитывать различное поведение генов одного сигнального пути.

Литература

1. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration / E. Lafoz, M. Ruart, A. Anton [et al.]. — doi: 10.3390/cells9040929. — Text : electronic // Cells. — 2020. — 9 (4) : 929.
2. Curcumol attenuates liver sinusoidal endothelial cell angiogenesis via regulating GlisPROX1-HIF-1 β in liver fibrosis / X. Yang, Z. Wang, J. Kai [et al.]. — doi: 10.1111/cpr.12762. — Text : electronic // Cell. Prolif. — 2020. — 53 (3) : e12762.
3. The Roles and Mechanisms of lncRNAs in Liver Fibrosis / Z. He, D. Yang, X. Fan [et al.]. — doi: 10.3390/ijms21041482. — Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. — 2020. — 21 (4) : 1482.
4. Carvedilol may attenuate liver cirrhosis by inhibiting angiogenesis through the VEGF-Src-ERK signaling pathway / Q. Ding, X-G Tian, Q-Z. Wang, C-Q. Zhang. — doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9566. — Text : electronic // World J. Gastroenterol. — 2015. — 21 (32) : 9566-76.

5. Zhang, Y. TWEAK/Fn14 axis is an important player in fibrosis / Y. Zhang, W. Zeng, Y. Xia. — doi: 10.1002/jcp.30089. — Text : electronic // J. Cell. Physiol. — 2021. — 236 (5) : 3304-3316.
6. TWEAK and LT β Signaling during Chronic Liver Disease / B. J. Dwyer, J. K. Olynyk, G. A. Ramm, J. E. Tirnitz-Parker. — doi: 10.3389/fimmu.2014.00039. — Text : electronic // Front. Immunol. -2014. — 5 : 39.
7. TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity / P. J. Donohue, C. M. Richards, S. A. N. Brown [et al.] — doi: 10.1161/01.ATV.0000062883.93715.37. — Text : electronic // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — 23 (4) : 594-600.
8. Functional expression of TWEAK in human hepatocellular carcinoma: possible implication in cell proliferation and tumor angiogenesis / T. Kawakita, K. Shiraki, Y. Yamanaka [et al.]. — doi: 10.1016/j.bbrc.2004.04.084. — Text : electronic // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2004. — 318 (3) : 726-33.
9. Evaluation of Computationally Designed Peptides against TWEAK, a Cytokine of the Tumour Necrosis Factor Ligand Family / M. Badia-Villanueva, S. Defaus, R. Foj [et al.]. — doi: 10.3390/ijms22031066. — Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. — 2021. — 22 (3) : 1066.
10. TWEAK/Fn14 signalling promotes cholangiocarcinoma niche formation and progression / B. J. Dwyer, E. J. Jarman, J. Gogoi-Tiwari [et al.]. — doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.018. — Text : electronic // J. Hepatol. — 2021 — 74 (4) : 860-872.
11. Лебедева, Е. И. Взаимное снижение уровня мРНК ANG и VEGF при прогрессирующем ангиогенезе венозной системы печени крыс Wistar в экспериментальном циррозе / Е. И. Лебедева, А. Т. Щастный, А. С. Бабенко. — Текст : непосредственный // Молекулярная медицина. — 2022. — Т. 20, № 2. — С. 53-62.
12. Лебедева, Е. И. Соотношение уровней мРНК генов Tnfsf12 (TWEAK) и Tnfrsf12A (Fn14) как потенциальный маркер стадирования фиброгенеза печени крыс индуцированного тиоацетамидом / Е. И. Лебедева, О. Ф. Краецкая, А. С. Бабенко. — Текст : непосредственный // Биохимия XXI века : материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию кафедры фундаментальной и клинической биохимии КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар, 26 нояб. 2021 г.) / под ред. Т. Н. Литвинова [и др.]. — Краснодар, 2021. — С. 141–147.
13. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial / J. E. Everhart, E. C. Wright, Z. D. Goodman [et al.]. — doi.org/10.1002/hep.23315. — Text : electronic // Hepatology. — 2010. — 51 (2) : 585–94.
14. Жижин, К. С. Медицинская статистика : учебное пособие. — Ростов -на -Дону : Феникс, 2007. — 160 с. — Текст : непосредственный.
15. Angiogenesis and Fibrogenesis in Chronic Liver Diseases / C. Bocca, E. Novo, A. Miglietta, M. Parola. — doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.06.011. — Text : electronic // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. — 2015. — 1 (5) : 477-488.
16. Carvedilol attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic sinusoidal capillarization in mice / Y. Wu, Z. Li, A-Y Xiu [et al.]. — doi: 10.2147/DDDT.S21079. — Text : electronic // Drug. Des. Devel. Ther. — 2019. — 13 : 2667-2676.

Лебедева Елена Ивановна (контактное лицо) — доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Доцент, кандидат биологических наук, Тел.: +375 (33) 675-76-99. E-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru.

Д.С.Леднёва, Ахматов А.В., Ю.С.Спирина, О.В. Захарчук, Н.И. Черемных,
Е.В. Морозова, Г.С.Соловьёв, В.А. Шидин, А.Р.Нурғалиева, С.Л.Матусевич
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия
ГБУЗ ЯНАО «Межевская ЦРБ», с. Мужы, Россия

ПРОВИЗОРНЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ ЭНТОДЕРМАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В ФИЛО- И ОНТОГЕНЕЗЕ

Статья посвящена обзору и анализу научной литературы по вопросу эволюционирования компетентных свойств эпителиев энтодермального гонеза к формированию провизорных структур. В работе дискутируются представления о значении зародышевой и внезародышевой энтодермы в пространственной ориентации тела эмбриона, развития среднего зародышевого листка, морфологических показателей производных энтодермы на клеточном, тканевом и органном уровнях при построении провизорных и дефинитивных структур. В основе изложения статьи взят тезис о сигналах клеточной дифференцировки на примере представителей животных различного уровня филогенетической организации — моллюски, насекомые, круглые черви, рыбы, млекопитающие. Авторы приходят к выводу, что провизорное состояние энтодермы обладает высоким потенциалом к «дифференцировке любым способом» и вариантам развития.

Ключевые слова: энтодерма, филогенез, онтогенез, провизорная структура.

D.S.Ledneva, A.V.Akhmatov, Yu.S.Spirina, O.V.Zakharchuk, N.I.Cheremnykh,
E.V.Morozova, G.S.Solovyev, V.A.Shidin, A.R.Nurgalieva, S.L.Matusevich

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
Mezhevskaya Central Regional Hospital, Muzhi, Russia

ENDODERMAL PROVISIONALLY COMPETENCIES IN PHYLOGENESIS AND ONTOGENESIS

The article analyzes the literature on the evolution of the ability of the epithelium from the endoderm to form provisionally structures. The discussion reveals the significance of the embryonic and extraembryonic endoderm in the spatial orientation of the embryo. A description is given of the variants of the morphology of endoderm derivatives at different levels of life organization (cell, tissue, organs) in the construction of provisionally and definitive structures. The main thesis of the article is the signals of cell differentiation in animals of different phylogenetic levels (mollusks, insects, roundworms, fish and mammals). The authors conclude that the provisional state of the endoderm has a high potential for “differentiation in any way” and developmental options.

Key words: endoderm, phylogenesis, ontogenesis, provisionally structures.

Введение

До недавнего времени представления о «поведении» энтодермы было противоречиво, так как формирующиеся клетки энтодермы не легко отличить от соседних тканей по морфологическим характеристикам у многих организмов. Энтодерма классически определяется как самая внутренняя ткань, присутствующая у всех представителей многоклеточных животных. При этом наблюдаются хорошо выраженные видовые особенности «поведения» энтодермы и её результирующих сил.

Цель исследования

Обзор и анализ научной литературы по вопросу эволюционирования компетентных свойств эпителиев энтодермального генеза к формированию провизорных структур.

Результаты и обсуждение

Морфогенез энтодермы у млекопитающих обнаруживает ряд уникальных особенностей, не наблюдаемых у других организмов. Это связано с внутриутробным развитием и наличием внезародышевых оболочек. Для изучения процессов развития энтодермы у разных организмов необходимы соответствующие адекватные модели [5; 6; 8; 15; 16; 20].

Энтодерма млекопитающих возникает из двух популяций клеток: в собственных тканях зародыша и во внезародышевых оболочках. Внезародышевая энтодерма возникает в преимплантационный период [7; 18]. После этого дифференцируется эмбриональная энтодерма из плюрипотентного эпибласта во время гастрюляции. Внезародышевая энтодерма дает начало висцеральному и париетальному слоям желточного мешка, который имеет решающее значение для транспорта питательных веществ к развивающемуся эмбриону, выделению продуктов метаболизма [19] и обеспечивает сигнальные реакции, управляющие пространственной ориентацией всей переднезадней оси эмбриона. Это приводит к локализации первичной полоски и эпителиально-мезенхимальному переходу по мере приобретения клетками признаков дифференцировки в мезодерму и собственно энтодерму [1; 17].

Образование энтодермы и мезодермы тесно связано на протяжении всей эволюции хордовых, и без правильного формирования энтодермы нормальная мезодерма не образуется.

Клетки висцеральной энтодермы млекопитающих могут временно модулировать свою полярность и межклеточные соединения на пути формирования границы между энтодермой кишки и мезодермой зародыша. Это обусловлено наличием фактора транскрипции HMG домена Sox17, что приводит к физическому разделению слоев этого тандема [20].

У энтодермальных клеток на этом этапе отсутствуют многие эпителиальные особенности, хотя при этом они плотно прилегают друг к другу, но фенотип этих клеток более мезенхимальный и указывает на то, что имеет место некий эпителио-мезенхимальный переход [11], клетки энтодермы перестают двигаться, проходят процесс реэпителизации с образованием постоянных клеточных соединений и полярности.

Конвергентное взаимодействие зародышевые и внезародышевых клонов энтодермы является механизмом построения стенки будущей кишечной трубки. К середине беременности у человека в пищеварительной трубке определяется 15 % клеточных клонов внезародышевой энтодермы.

Во время гастрюляции массивные перемещения клеток реорганизуют эмбрион, превращая его в многослойную структуру, и приобретают окончательную локализацию энтодермы (как и в случае с мезодермой, клетки энтодермы возникают первоначально на некотором удалении).

У *Drosophila* энтодерма происходит из двух отдельных зачатков, которые берут начало на обоих концах эмбриона, занимают внутреннее положение в теле зародыша, образуя единую трубку. По мере миграции энтодерма дрозофилы постоянно находится в непосредственном соседстве с так называемой висцеральной мезодермой — частью мезодермы, которая дает начало гладкой мышечной ткани, окружающей кишечник. Мезодерма в свою очередь играет ключевую роль в миграции клеток и в мезенхимально-эпителиальных переходах. Эти взаимодействия опосредуются интегринами [10] и нетринами [16].

У *Caenorhabditis elegans* клетки энтодермы дифференцируются и мигрируют посредством ориентированных клеточных делений [13]. Однако у большинства других животных эта миграция внутрь эмбриона в большей степени зависит от клеток энтодермы, подвергшихся эпителиально-мезенхимальному переходу [4; 21].

У рыб *Danio rerio* энтодерма происходит из клеток-предшественников, располагающихся ближе к краю бластодермы на анимальном полюсе. Во время гаструляции клетки локализуются во внутреннем отделе тела зародыша путем индивидуальных скоординированных миграций — «синхронизированная ингрессия» [12], мигрируют под эпибласт в передней части зародыша и формируют «пёстрый» слой с клетками мезодермы. Во время досомитных стадий энто-мезодермальный слой сходится к дорзальной средней линии, чтобы сформировать стержень — будущую кишечную трубку [2].

Проблема миграции клеток энтодермы особенно актуальна при изучении позвоночных, которая так и не была детально выяснена.

Интересно отметить, что у *Caenorhabditis elegans*, *Danio rerio* и *Drosophila* процесс реполяризации клеток энтодермы управляется механизмами, абсолютно отличающимися от таковых в эктодерме. Было показано, что ни один из классических генов эпителиальной полярности не требуется для поляризации клеток энтодермы. У мезодермальных и энтодермальных клеток *Danio rerio* нет базальной мембраны, поэтому клетки устанавливают прямой контакт друг с другом путем формирования своеобразных «выпячиваний» цитолеммы [9].

Интересным механизмом обладают развивающиеся мышечные эмбрионы, направленным на поддержание достаточного уровня E-кадгерина. Мезодермальные клетки начинают терять E-кадгерин, а энтодермальные перераспределяют его и сохраняют анизотропно на своей поверхности [20].

Еще больше усложняет ситуацию в понимании механизмов дифференцировки энтодермы недавнее исследование на цыплятах домашней курицы *Gallus domesticus* [14]. Установлено, что помимо экспрессии E-кадгерина клетки эпибласта экспрессируют родственный P-кадгерин (Cdh3), а клетки формирующейся энтодермы подвергают эпителиально-мезенхимальному переходу, сохраняя при этом P-кадгерин в изотропном состоянии на своей поверхности. То есть сложно дифференцировать влияние E- и P-кадгерина на эффективность циклических эпителиально-мезенхимальных и мезенхимально-эпителиальных переходов в процессе формирования зародышевой энтодермы.

Эксперименты коллектива авторов Bardot et al. [3] по отслеживанию клеточных клонов с использованием линии мышей Foxa2-Cre показали, что клетки, экспрессирующие Foxa2 совместно с эмбриональным транскрипционным фактором Brachyury, маркируются как мезодермальные. При этом в отсутствие Brachyury и хорошей экспрессией Sox17 клетки начинают демонстрировать энтодермальный фенотип.

Учитывая начальные движения энтодермы у млекопитающих в начале гаструляции, все больше исследований выявляют ряд общих характеристик с низшими организмами, таких как эпителиально-мезенхимальный переход во время миграции во внутреннюю область тела зародыша, динамическая секреция E-кадгерина.

Заключение

Провизорное состояние энтодермы должно обладать высоким потенциалом к поддержанию процессов дифференцировки «любым способом», быть адаптивно пластичным и высоко результативным, что будет проявляться многочисленными вариантами развития морфологического субстрата в нормальных условиях развития пищеварительной, дыхательной и других систем. Рассматривая энтодерму на различных уровнях её организации, можно выделить основные моменты:

- на уровне формирующихся органов — производных энтодермы: 1. Различные варианты формирования границ между передним, средним и задним отделом пищеварительной трубки являются сложно координированными процессами, результат которых зависит от начального расположения участников органогенеза; 2. Феномен меторизиса может быть рабочей гипотезой, описывающей формирование указанных выше границ.
- на уровне тканей: 1. Формирование тандема «энтодерма-мезодерма» является обязательным условием правильно ориентированной дифференцировки энтодермы; 2. Модельный организм не может учитывать всех условий воздействия на морфологический субстрат. Но даже в этих условиях удастся продемонстрировать появление бипотенциальных источников мезодермы и энтодермы; 3. На пути движения к дефинитивному состоянию энтодерма должна пройти через несколько циклов эпителиально-мезенхимальных и мезенхимально-эпителиальных переходов с последующей реэпителизацией выстилки органов — производных энтодермы.
- на уровне клеток: 1. Миграционные движения клеток проявляются как в коллективном, так и в индивидуальном варианте, и обусловлены локализацией клеток в локусе, отличном от окончательного. Кроме того, могут наблюдаться весьма необычные способы клеточной миграции, к примеру «синхронизированная ингрессия». 2. При достижении клетками энтодермы окончательных локусов в эмбрионе хордовых животных проявляется потеря плюрипотентных свойств и постоянная поляризация. 3. Контроль миграции и реэпителизации, равно как и правильная клеточная дифференцировка осуществляется с помощью сигнальных молекул Sox17, Foxa2, E- и P-кадгеринов, нетринов.

Литература

1. Arnold, S. J. Making a commitment: cell lineage allocation and axis patterning in the early mouse embryo / S. J. Arnold, E. J. Robertson. — Text : visual // *Nat Rev Mol Cell Biol.* — 2009. — V. 10. — I. 2. — P. 91-103.
2. Aronson, B. E. Role of GATA factors in development, differentiation, and homeostasis of the small intestinal epithelium / B. E. Aronson, K. A. Stapleton, S. D. Krasinski. — Text : visual // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2014. — V. 306. — 6. P. — 474-490.
3. Foxa2 identifies a cardiac progenitor population with ventricular differentiation potential / E. Bardot, D. Calderon, F. Santoriello [et al.]. — DOI: 10.1038/ncomms14428. — Text : electronic // *Nat Commun.* — 2017. — V. 8. — P. 14428. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316866/> (дата обращения: 02.05.2022).
4. Campbell, K. A role for E-cadherin in ensuring cohesive migration of a heterogeneous population of non-epithelial cells / K. Campbell, J. Casanova. — DOI: 10.1038/ncomms8998. — Text : electronic // *Nat Commun.* — 2015. — V. 6. — P. 7998. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4557277/> (дата обращения: 02.05.2022).
5. Campbell, K. Contribution of epithelial-mesenchymal transitions to organogenesis and cancer metastasis / K. Campbell. — Text : visual // *Curr Opin Cell Biol.* — 2018. — V. 55. — P. 30-35.
6. Collective cell migration and metastases induced by an epithelial-to-mesenchymal transition in *Drosophila* intestinal tumors / K. Campbell, F. Rossi, J. Adams [et al.]. — DOI: 10.1038/s41467-019-10269-y. — Text : electronic // *Nat Commun.* — 2019. — V. 10. — I. 1. — P. 2311. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534551/> (дата обращения: 02.05.2022).
7. Chazaud, C. Lineage specification in the mouse preimplantation embryo / C. Chazaud, Y. Yamanaka. — Text : visual // *Development.* — 2016. — V. 143. — I. 7. — P. 1063-1074.
8. Cheung, K. J. A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters / K. J. Cheung, A. J. Ewald. — Text : visual // *Science.* — 2016. — V. 352. — I. 6282. — P. 167-169.
9. Fibroblast growth factor signalling controls successive cell behaviours during mesoderm layer formation in *Drosophila* / I. B. Clark, V. Muha, A. Klingseisen [et al.] — doi:10.1242/dev.060277. — Text : electronic // *Development.* — 2011. — V. 138. — I. 13. — P. 2705-2715. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109598/> (дата обращения: 02.05.2022).
10. Devenport, D. Morphogenesis in the absence of integrins: mutation of both *Drosophila* beta subunits prevents midgut migration / D. Devenport, N. H. Brown. — DOI: 10.1242/dev.01427. — Text : electronic // *Development.* — 2004. — V. 131. — I. 21. — P. 5405-5415. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15469969/> (дата обращения: 02.05.2022).
11. Collective mesendoderm migration relies on an intrinsic directionality signal transmitted through cell contacts / J. G. Dumortier, S. Martin, D. Meyer [et al.]. — DOI: 10.1073/pnas.1205870109. — Text : electronic // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2012. — V. 109. — I. 42. — P. 16945-16950. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027928/> (дата обращения: 02.05.2022).
12. Giger, F. A. Endodermal germ-layer formation through active actin-driven migration triggered by N-cadherin / F. A. Giger, N. B. David. — DOI: 10.1073/pnas.1708116114. — Text : electronic // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2017. — V. 114. — I. 38. — P. 10143-10148. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874564/> (дата обращения: 02.05.2022).
13. Leung, B. Organogenesis of the *Caenorhabditis elegans* intestine / B. Leung, G. J. Hermann, J. R. Priess. — Text : visual // *Dev Biol.* — 1999. — V. 216. — I. 1. — P. 114-134.

14. Gastrulation EMT Is Independent of P-Cadherin Downregulation / P. K. Moly, J. R. Cooley, S. L. Zeltzer [et al.] — DOI: 10.1371/journal.pone.0153591. — Text : electronic // PLoS One. — 2016. — V. 11. — I. 4: e0153591. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097030/> (дата обращения: 02.05.2022).
15. Nieto, M. A. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease / M. A. Nieto. — Text : visual // Annu Rev Cell Dev Biol. — 2011. — V. 27. — P. 347-376.
16. Netrins and Frazzled/DCC promote the migration and mesenchymal to epithelial transition of Drosophila midgut cells / M. Pert, M. Gan, R. Saint, M. J. Murray. — Text : visual // Biol Open. — 2015. — V. 4. — I. 2. — P. 233-243.
17. Rivera-Pйrez, J. A. The Dynamics of Morphogenesis in the Early Mouse Embryo / J. A. Rivera-Perez, A. K. Hadjantonakis. — DOI: 10.1101/cshperspect.a015867. — Text : electronic // Cold Spring Harb Perspect Biol. — 2014. — V. 7. — I. 11 : a015867. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968703/> (дата обращения: 02.05.2022).
18. Schrode, N. Anatomy of a blastocyst: cell behaviors driving cell fate choice and morphogenesis in the early mouse embryo / N. Schrode, P. Xenopoulos, A. Piliszek [et al.]. — Text : visual // Genesis. — 2013. — V. 51. — I. 4. — P. 219-233.
19. Sheng, G. Diversification and conservation of the extraembryonic tissues in mediating nutrient uptake during amniote development / G. Sheng, A. C. Foley. — Text : visual // Ann N Y Acad Sci. — 2012. — V. 1271. — I. 1. — P. 97-103.
20. Viotti, M. Gutsy moves in mice: cellular and molecular dynamics of endoderm morphogenesis / M. Viotti, A. C. Foley, A. Hadjantonakis. — DOI: 10.1098/rstb.2013.0547. — Text : electronic // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. — 2014. — V. 369. — I. 1657. — P. 20130547. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349455/> (дата обращения: 02.05.2022).
21. Wen, J. W. Ingression-type cell migration drives vegetal endoderm internalisation in the Xenopus gastrula / J. W. Wen, R. Winklbauer. — DOI: 10.7554/eLife.27190. — Text : electronic // Elife. — 2017. — V. 6: e27190. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826499/> (дата обращения: 02.05.2022).

Шидин Владимир Александрович (контактное лицо) — доцент кафедры гистологии с эмбриологией, д.м.н., федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +79224859343, shidinv@tyumsmu.ru

**Д.С.Леднева, А.В. Ахматов, С.Л.Матусевич, А.А.Марков, И.А.Аптекарь,
А.Р.Нурғалиева**

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия

ГБУЗ ЯНАО «Межевская ЦРБ», с. Мужи, Россия

ХРОНОВЕКТОР КОНВЕРГЕНЦИИ ПРИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ

Репарация кожи сопровождается динамикой миграции и включением в состав регенерата иммунокомпетентных клеток, выполняющих роль организаторов эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

Ключевые слова: кожа, раневой дефект, химический ожог, термический ожог, регенерация, конвергенция, эксперимент

D.S.Ledneva, A.V.Akhmatov, S.L. Matusevich, A.A.Markov, I.A.Aptekar, A.R.Nurgalieva

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Mezhevskaya Central Regional Hospital, Muzhi, Russia

TIMELINE OF CONVERGENCE AT REPARATIVE REGENERATION

Skin repair is accompanied by the dynamics of migration and the inclusion of immunocompetent cells in the regenerate, which act as organizers of the epithelial and connective tissue components.

Key words: skin, wound defect, burn, chemical burn, regeneration, convergence, experiment

Введение

Процесс формирования клеточных коопераций сопровождается направленным перемещением клеток производных дифферонов различного генеза и определяет возможность образования зачатка [3]. Интенсивность конвергенции и хроновектор миграционных клеточных потоков лежат в основе тканево- и органотипической дифференцировки компонентов бластемы [6] либо регенерата [1; 2; 4; 5].

Цель работы

Выявить состояние хроновектора конвергенции клеток эпидермального и мезенхимного генеза при формировании кожного регенерата.

Материал и методы

Объектом исследования были регенераты кожи после химических и термических ожогов, а также формирования кожной раны. Экспериментальные животные — аутбредные мыши самцы 20–30 г (всего 48 животных). Нанесение травмы проводилось под легких эфирным наркозом. Погибших животных не было. Материал забирали на 3, 7, 14, 21, 30 суток опыта. На каждой стадии изучали материал от 3 животных. После эвтаназии (глубокий эфирный наркоз) у животных забирали материал, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием непрямого иммунопероксидазного метода (антитела фирмы NeoMarkers Fremont, США). Проведено согласование с Локальным этическим комитетом.

Результаты исследования

Процесс репаративной регенерации кожи реализуется по одному из вариантов: первичное заживление, вторичное заживление, заживление «под струпом». При анализе материала был выявлен показатель — очередность вовлечения клеток, производных эктодермального и мезенхимных дифференцировочных компонентов формирующегося регенерата. Было выявлено, что регенерация кожи сопровождается конвергенцией клеток, выполняющих роль организаторов и посредников при формировании клеточных коопераций в эпителиальном и соединительно-тканном компонентах регенерата. Распределение CD3 и CD1-альфа демонстрирует динамику отмеченного процесса и подтверждает значение конвергенции при заживлении дефектов кожного покрова (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Численная плотность CD3-иммунокомпетентных клеток в эпителии и сосочковом слое кожного регенерата

Сутки опыта	Химический ожог n=15		Термический ожог n=15		Кожная рана n=15	
	Эпидермис M±m	Дерма M±m	Эпидермис M±m	Дерма M±m	Эпидермиса M±m	Дерма M±m
7	22,31±0,72*	2,06±0,37*	25,41±0,63*	4,48±0,74*	34,26±1,12*	6,86±0,92*
14	24,43±0,85*	4,28±0,17*	30,61±0,78*	6,41±0,72*	35,47±0,48*	8,34±1,05*
21	25,31±0,48*	12,25±0,76*	33,46±0,91*	16,27±0,82	36,05±0,62*	19,06±1,25
30	30,41±1,21*	16,27±0,81	36,23±0,77*	18,46±0,21	40,12±0,72*	19,73±0,87
Контроль n = 3	Эпидермис 8,42±0,31; Дерма 32,53±0,69					

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Численная плотность CD16 иммунокомпетентных клеток в эпителии и сосочковом слое кожного регенерата

Сутки опыта	Химический ожог n=15		Термический ожог n=15		Кожная рана n=15	
	Эпидермис M±m	Дерма M±m	Эпидермис M±m	Дерма M±m	Эпидермис M±m	Дерма M±m
7	2,12±0,41	1,21±0,32*	6,86±0,62	1,64±0,23*	9,43±0,24	2,34±1,08*
14	11,23±0,69*	6,36±0,42*	14,21±0,54*	7,36±0,72*	15,28±0,32*	9,36±1,31
21	14,32±0,51*	9,44±0,73	15,32±0,72*	12,36±1,22	19,36±0,41*	14,42±1,12
30	18,61±0,9*	17,33±0,79	34,23±1,14*	31,14±2,18	26,35±2,16*	25,41±1,16
Контроль n = 3	Эпидермис 5,23±0,16; Дерма 15,23±0,42					

Примечание: * — $p < 0,05$.

Также было показано, что органотипическая дифференцировка эпидермального компонента коррелирует со сроками включения в его состав иммунокомпетентных клеток CD1-альфа и CD3. На 14 сутки опыта в каждом регенерате выяв-

ляются тяжи погружного роста и сальные железы со свободно открывающимися на поверхность регенерата выводными протоками. Стадия 21 суток характеризуется формированием волосяных фолликулов. К завершающей стадии эксперимента завершается реституция пораженного участка кожи после раневого дефекта и термического ожога. После химического ожога процесс заживления пролонгируется, в регенерате выявляются участки кожи, лишенные волосяного покрова.

Исследования показали, что феномен конвергенции при заживлении дефекта кожи является показательным критерием репаративного процесса. Десинхронизация конвергенции может привести к субституции кожного регенерата.

Литература

1. Данилов, Р. К. Раневой процесс: гистогенетические основы / Р. К. Данилов ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. — Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2008. — 379 с. — Текст : непосредственный.
2. Данилов, Р. К. Гистогенетический анализ как основа для понимания механизмов реактивности, регенерации и патологии органов и систем / Р. К. Данилов, И. А. Одинцова. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник трудов / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2018. — С. 37-39.
3. Иванова, Е. В. Феномен конвергенции при развитии женской гонады человека и формировании кожного регенерата / Е. В. Иванова, Д. Б. Никитюк, В. А. Шидин Текст : непосредственный // Тюменский медицинский журнал. — 2018. — Т. 20, № 3. — С. 10-13.
4. Экспериментально-гистологический анализ раневого процесса / И. А. Одинцова, С. Э. Русакова, Р. К. Данилов [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 159.
5. Особенности клеточной кооперации и коллагенообразования в регенерационном гистионе при заживлении раны под влиянием ауто- и гетерофибробластов и дермального эквивалента / Е. Ю. Шаповалова, Т. А. Бойко, Ю. Г. Барановский [и др.]. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник трудов / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2018. — С. 270-275.
6. Варианты дивергенции органогенеза в эмбриофетальном периоде человека / В. А. Шидин, Д. Н. Гузенков, А. А. Вотинцев [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 246-247.

Леднева Дарья Сергеевна (контактное лицо) — ассистент кафедры гистологии с эмбриологией, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(345)220-30-93, solovyev@tyumsmu.ru

А.А. Лица¹, М. И.Могилядя², В. Ю.Волков³, Р.Т.Туркин¹

¹ Государственный медико-фармацевтический университет «Николае Тестемицану» Республика Молдова

² Государственная центральная городская больница города Бендер Республика Молдова

³ Государственное учреждение «Госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны» город Тирасполь Республика Молдова

ПРИМЕНЕНИЕ ИНВЕРСИОННОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ФЛЕБЭКТОМИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Варикозное расширение вен нижних конечностей является одной из наиболее частых патологий периферических сосудов, поражающей от 20 до 40 % взрослого населения, что снижает трудоспособность и негативно влияет на соматическое состояние и психический компонент данных пациентов. Цель исследования — улучшение результатов оперативного лечения больных с осложненной формой варикозной болезни подкожных вен нижних конечностей. На основании проведенного исследования выявлено, что способ инверсионно — обтурационной флебэктомии сегмента большой подкожной вены на голени является альтернативным и эффективным способом флебэктомии при осложнённых формах варикозной болезни нижних конечностей; Частота послеоперационных осложнений при способе обтурации большой подкожной вены на голени ниже, чем при методике стандартной флебэктомии.

Ключевые слова: *варикозная болезнь, флебэктомия.*

A.A.Litsa¹, M.I.Mogildya², V.Yu.Volkov³, R.T.Turkin¹

¹ State Medical and Pharmaceutical University «Nicolae Testemitanu», Republic of Moldova

² State Central City Hospital of Bender, Republic of Moldova

³ State Institution «Hospital for the Disabled of the Great Patriotic War» city of Tiraspol Republic of Moldova

APPLICATION OF INVERSION OBTURATION PHLEBECTOMY IN SEVERE FORMS OF LOWER LIMB VARICOSE DISEASE

Varicose veins of the lower extremities is one of the most common pathologies of peripheral vessels, affecting 20 to 40 % of the adult population, which reduces the ability to work and negatively affects the somatic state and mental component of these patients. The purpose of the study is to improve the results of surgical treatment of patients with a complicated form of varicose veins of the saphenous veins of the lower extremities. On the basis of the study, it was revealed that the method of inverse-obstructive phlebectomy of the segment of the great saphenous vein on the lower leg is an alternative and effective method of phlebectomy in complicated forms of varicose veins of the lower extremities; The frequency of postoperative complications with the method of obturation of the great saphenous vein on the lower leg is lower than with the method of standard phlebectomy.

Key words: *varicose disease, phlebectomy.*

Введение

Варикозное расширение вен нижних конечностей является одной из наиболее частых патологий периферических сосудов, поражающей от 20 до 40 % взрослого населения, что снижает трудоспособность и негативно влияет на соматическое состояние и психический компонент данных пациентов [1, 6, 8].

Варикозное расширение вен встречается чаще, чем хроническая венозная недостаточность, и составляет от 1 % до 73 % у женщин и от 2 % до 56 % у мужчин [2]. Более того у больных с варикозной болезнью повышенный риск смертности в 1,37 раза, по сравнению с больными контрольной группы [10]. Прогрессирование патологии нередко приводит к развитию трофических нарушений, которые поражают мягкие ткани нижних конечностей: гиперпигментация, липодерматосклероз, белая атрофия кожи и экзема. При этом у 2–5 % больных с варикозной болезнью, отмечают развитие венозной трофической язвы голени, которая сопряжена с выраженным болевым синдромом и является причиной многократных госпитализаций, а также потери трудоспособности [3,4]. По этой причине больным с высокой вероятностью развития трофических нарушений показано оперативное лечение, с целью профилактики развития тяжелой хронической венозной недостаточности (ХВН).

Независимо от применяемого хирургического метода, частота послеоперационных рецидивов варикозной болезни остается стабильно высокой. На протяжении последних десятилетий составляет 30–40 % в первые 2–3 года после операции, достигая около 65 % к срокам наблюдения более 10 лет [7, 5, 9].

Цель исследования

Улучшение результатов оперативного лечения больных с осложненной формой варикозной болезни подкожных вен нижних конечностей.

Материал и методы

В отделении хирургии за 5 лет (2015-2020гг) прооперировано 57 пациентов с осложнениями (С4, С5, С6 — классификация CEAP) формами варикозной болезни. Всем больным в предоперационном периоде проводилось клиническое исследование и УЗИ триплексное ангиосканирование (L-I) с предоперационной маркировкой варикозных измененных притоков и перфорантных вен. Также, проводилась оценка возможности большой подкожной вены на голени, маркировка перфорантных вен и варикозно — измененных притоков большой подкожной вены. Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 27 пациентов, которым провели инверсионно — обтурацию флэбэктомии ствола большой подкожной вены на голени, участком удаленного ствола большой подкожной вены на бедре. Суть метода состоит из удаленного сегмента большой подкожной вены на бедре выкраивался лоскут, который после соответствующей обработки инверсировали и обтюрировали сегмент большой подкожной вены на голени. Для этого применяли зонд Бэбкока, введенного через исток большой подкожной вены у медиальной лодыжки до верхней трети голени.

Во вторую группу вошли 30 пациента, которым флебэктомия выполнялась классическими способами.

Результаты лечения:

При оценки результаты лечения исходили из следующих параметров:

- наличие онемения по переднемедиальной поверхности голени после всех видов флебэктомии
- время заживления трофической язвы
- частота лимфостатического отека голени при обеих методиках
- наличие эффективности обтурации сегмента большой подкожной на голени (методом УЗИ – триплексного ангиосканирования).
- степени и частота развития тромбофлебита сегмента БПВ на голени, при применения инверсинно-обтурационной флебэктомии (табл.1).

Таблица 1

Критерии оценки эффективности способа флебэктомии

Критерии оценки эффективности способа	Методы флебэктомии	
	обтурационная флебэктомия	классическая флебэктомия
Время заживления трофической язвы голени	12–14 дней	21–30 дней
Онемения голени	—	8 случаев (27 %)
Гематомы на голени	1 случая (4 %)	5 случаев (17 %)
Переходящий лимфатический отек голени	3 случая (11 %)	4 случая (13 %)
Индуративный отек голени	3 случаев (11 %)	8 случаев (27 %)

В первой группе пациентов встречалось такое осложнение как эндофлебит большой подкожной вены на голени (8 случаев, у 30 % пациентов). Данное осложнение самостоятельно регрессировало на фоне консервативной терапии у всех пациентов.

Выводы

1. Способ инверсинно-обтурационной флебэктомии сегмента большой подкожной вены на голени является альтернативным и эффективным способом флебэктомии при осложнённых формах варикозной болезни нижних конечностей.
2. Частота послеоперационных осложнений при способе обтурации большой подкожной вены на голени ниже, чем при методике стандартной флебэктомии.

Литература

1. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins / J. L. Beebe-Dimmer [et al.]. — Text : visual // *Ann Epidemiol.* — 2005. — vol. 15, nr.3. — p. 175-184.
2. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins / J. L. Beebe-Dimmer, J. R. Pfeifer, J. S. Engle, D. Schottenfeld. — DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015. — Text : electronic // *Ann Epidemiol.* — 2005. — 15 (3). — pp. 175-184.
3. Lal, B. K. Venous ulcers of the lower extremity: Definition, epidemiology, and economic and social burdens. — Text : visual // *Semin Vasc Surg.* — 2015. — Vol. 28, nr. 1. — P. 3-5.

4. Onida, S. Predicted burden of venous disease / S. Onida, A. H. Davies / Text : visual // Phlebology. — 2016. — Vol. 31, nr.1 (Suppl). — P. 74-79.
5. Recurrence of varicose veins after endovenous ablation of the great saphenous vein in randomized trials / T. F. O'Donnell [et al.]. — Text : visual // J Vasc Surg: Venous and Lym Dis. — 2016. — Vol. 4, nr.1. — P. 97-105.
6. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe [et al.]. — Text : visual // Int Angiol. — 2012. — Vol. 31, nr. 2. — P. 105-115.
7. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein. Two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study) / K. Rass [et al.]. — Text : visual // Arch Dermatol. — 2012. — Vol. 148, nr. 1. — P. 49-58.
8. Sritharan, K. The burden of depression in patients with symptomatic varicose veins / K. Sritharan, T. R. Lane, A. H. Davies. — Text : visual // Eur J Vasc Endovasc Surg. — 2012. — Vol. 43, nr. 4. — P. 480-484.
9. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / C. Wittens [et al.]. — Text : visual // Eur J Vasc Endovasc Surg. — 2015. — Vol. 49, nr. 6. — P. 678-737.
10. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins / Y. Xiao, Z. Huang, H. Yin [et al.] // J Vasc Surg [online]. 2009, 50, pp. 1149-1154 [citat 12.06.2017]

Лица Андрей Антонович (контактное лицо) — студент V курса государственного медико-фармацевтического университета «Николае Тестемицану» Респуб-лика Молдова, litsaandrei@gmail.com

Д. А. Лукьяненко, Т.Н. Галкина

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ ЮНОШЕЙ 1986-1990 ГОДОВ РОЖДЕНИЯ

В работе рассматриваются региональные особенности физического развития юношей 17-21 лет 1986-1990 годов рождения. Представители Пензенского региона нормостенического типа телосложения с широкой грудной клеткой и мужским типом таза, имеют нормальную массу тела и высокую степень физического развития.

Ключевые слова: антропометрия, соматометрия, тип телосложения, физическое развитие, региональные особенности.

D. A. Lukyanenko, T. N. Galkina

FSBEI HE «Penza state university», Penza, Russia

FEATURES OF THE PHYSIQUE OF BOYS BORN IN 1986-1990

The paper examines the regional features of the physical development of young men aged 17–21, born in 1986-1990. Representatives of the Penza region have a normosthenic body type with a broad chest and a male pelvis type, have normal body weight and a high degree of physical development.

Keywords: anthropometry, somatometry, body type, physical development, regional features.

Введение

Оценка показателей физического развития молодежи весьма актуальна в рамках профилактического здравоохранения для развития системы здоровьесберегающих технологий. Вследствие совокупности генетических, экономических, социальных и климатических факторов формируются антропометрические региональные особенности, что подтверждается многими исследователями [1,2].

Выбор юношеского возраста для изучения определяется окончательным формированием морфологических критерий нормы и патологии, в связи с чем исследования, связанные с данным возрастным периодом онтогенеза, имеют значение для формирования генофонда страны [3].

Цель исследования

Изучение конституциональных особенностей телосложения пензенских юношей 1986–1990 гг. рождения

Материал и методы

Для исследования были использованы данные предварительно зарегистрированной антропометрической базы лиц юношеского возраста Пензенского региона [4]. Объектами исследования были 110 российских студентов, родившихся и постоянно проживающих в г. Пензе и Пензенской области. Согласно возрастной периодизации онтогенеза человека АН СССР (1965), для исследования был выбран юношеский возраст для мужского пола (17–21 лет). Использовали методику В.В. Бунака (1941) для соматометрии с занесением данных в специально подготовленные протоколы антропометрического исследования [5, 6]. Производили

измерения абсолютных показателей, на основании которых рассчитывали индексы массы тела (Кетле II), Рорера, Эрисмана, Пинье и Таннера. Обработка данных производилась программным пакетом IBM SPSS Statistics v25. Для выявления нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, достоверность различий принималась при ($P < 0,05$) Для показателей с нормальным распределением вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$), минимум (Min), максимум (Max). Для показателей с ненормальным распределением: медиана (Me) с первым квартилем и третьим квартилем (Q1;Q3), минимум (Min), максимум (Max).

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что такие линейные показатели, как рост стоя — 175,20 (171,00;179,12) см, длина бедра — 41,85 (39,00;44,00) см и длина голени — 45,10 (43,00;47,50) см имели ненормальное распределение, в то время как прочие изученные весовые, линейные и обхватные показатели имели нормальное распределение (табл.1).

Таблица 1

Антропометрические параметры юношей 1986–1990 гг.

Показатели	Min	Max	$M \pm m$ / Me (Q1;Q2)
Рост стоя, см	158,00	195,50	175,20 (171,00;179,12)
Масса тела, кг	45,00	120,00	71,52±1,29
Длина плеча, см	27,80	38,00	32,89±0,21
Длина предплечья, см	23,40	34,00	27,23±0,19
Длина кисти, см	16,00	22,70	19,13±0,11
Ширина плеч, см	29,50	48,50	39,54±0,32
Окружность грудной клетки, см	72,00	121,00	95,17±0,83
Поперечный диаметр грудной клетки, см	22,60	38,60	28,92±0,26
Межгребневой диаметр таза, см	20,00	35,00	27,07±0,25
Длина бедра, см	32,10	49,50	41,85 (39,00;44,00)
Длина голени, см	31,00	53,60	45,10 (43,00;47,50)
Высота стопы	4,70	10,20	6,82±0,10

Распределение юношей по индексу Кетле II (ИМТ) показало, что преобладающее число обследуемых имело нормальную массу тела (70,00 %), избыточная масса отмечалась в 15,50 % случаев, значительно реже определялась ожирение и недостаточная масса тела — в 8,20 % и 6,30 % случаев, соответственно (рис. 1).

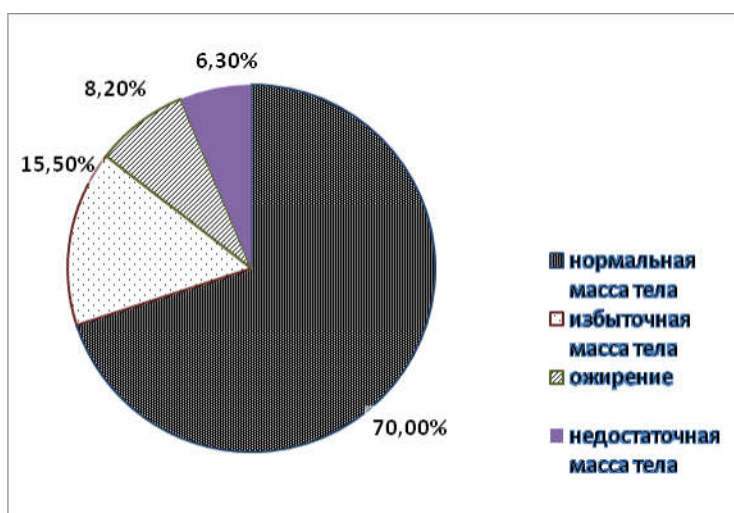


Рис. 1. Индекс Кетле II (%)

Гармоничность развития оценивалась с помощью индекса Рорера. Высокая степень физического развития определялись в 48,20 % случаев, примерно у трети обследуемых отмечалась средняя степень физического развития (29,10 % случаев), у 22,70 % юношей определялась низкая степень физического развития (рис.2).

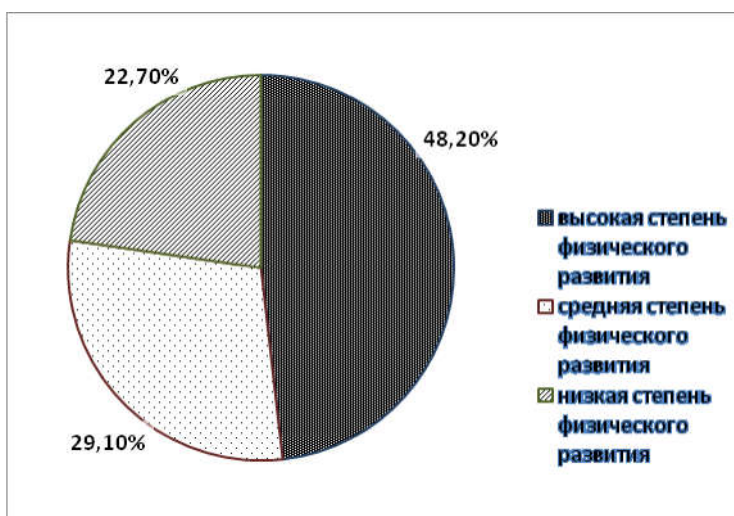


Рис. 2. Индекс Рорера (%)

При оценке пропорциональности грудной клетки было выявлено, что преобладающее число студентов (56,40 %) имело широкую грудную клетку, в два раза реже наблюдалась узкая грудная клетка (28,20 % случаев), в 15,40 % встречалась пропорциональная грудная клетка (рис.3).

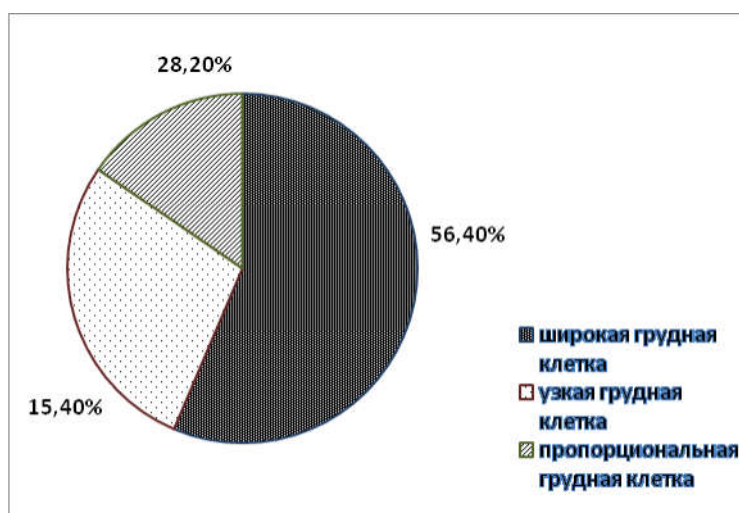


Рис. 3. Индекс Эрисмана (%)

По результатам индекса Пинье обнаружено, что среди половины выборки Пензенского региона наиболее встречались нормостеники, с меньшей частотой (40,90 %) — гиперстеники, в то время как астенический тип телосложения выявлен в 9,10 % случаев (рис.4).

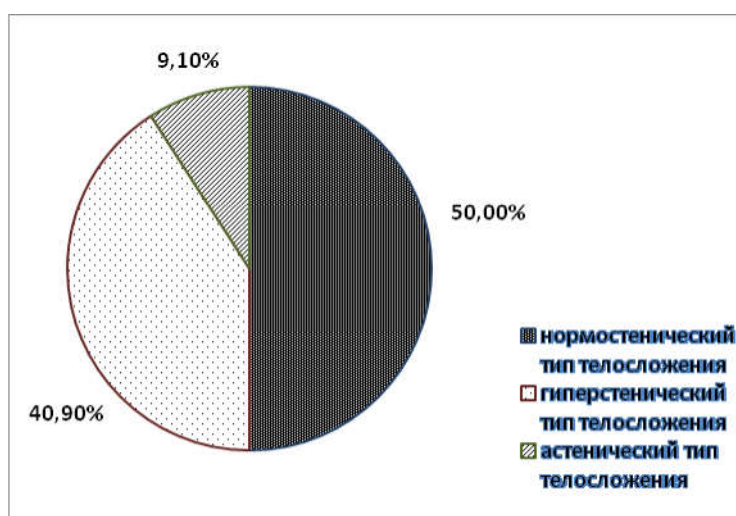


Рис. 4. Индекс Пинье (%)

Результаты индекса Таннера свидетельствуют о преобладании андроморфов среди большинства юношей г.Пензы и области (46,40 %), однако на долю мезоморфов и гинекоморфов приходилось 32,70 % и 20,90 % случаев, соответственно (рис. 5).

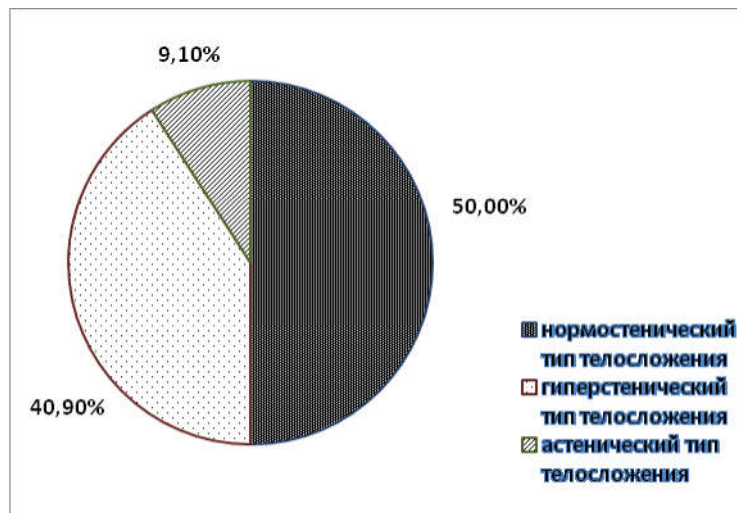


Рис. 5. Индекс Таннера (%)

В ходе исследования было проведено сравнение полученных данных с результатами соматометрических параметров иркутских юношей 17–20 лет (Колокольцев и др., 2012) [7]. Результаты сравнения позволяют судить о том, что ряд соматометрических параметров пензенских юношей отличается от аналогичных параметров представителей Иркутска: рост стоя — ниже на 1,48 %, на 5,01 % больше масса тела, на 0,87 % больше окружность грудной клетки, на 0,15 % больше ширина плеч. При сравнении индексов физического развития пензенских и иркутских юношей выявлено, что по ИМТ нормальная масса тела и ожирение преобладали в 1,2 и 7,6 раза, в то время как избыточная и недостаточная масса тела отмечалась в 1,3 и 2,8 раза чаще у иркутских юношей. Высокая степень физического развития в 3,9 раза чаще отмечалась у пензенских юношей, в то время как студенты Прибайкалья в 2,5 раза чаще имели среднюю плотность тела и в 1,5 раза реже-низкую. Результаты индекса Эрисмана свидетельствуют о том, что иркутские юноши в 1,8 раза чаще имели узкую грудную клетку, широкая грудная клетка немного преобладала (56,40 % против 49,54 % случаев) у представителей Пензенского региона. Нормостенический тип телосложения в 1,3 раза чаще отмечался у жителей Иркутска, в то время как у жителей Пензенской области в 1,5 раза чаще-гиперстенический тип, при примерно равном количестве случаев (9,52 % и 9,10 %) астеников в обеих выборках. Сравнение результатов вычисления индекса полового диморфизма показало, что, несмотря на преобладание в пензенской выборке андроморфов (46,40 % против 34,72 % случаев среди прибайкальской молодежи), довольно велико количество мезо- и гинекоморфов (37,20 % и 20,90 %, соответственно), что отличается от данных иркутских исследований (58,60 % и 6,68 % случаев, соответственно) и свидетельствуют о признаках гинекоморфии и грациализации юношей Пензенского региона.

Заключение

Проведенное исследование показало, что большинство юношей имели нормальную массу тела (70,00 %), высокую степень физического развития (48,20 %), нормостенический тип телосложения (50,00 %), широкую грудную клетку (56,40 %), мужской тип таза (46,40 % случаев).

Литература

1. Николаев, В. Г. Опыт изучения формирования морфофункционального статуса населения Восточной Сибири / В. Г. Николаев, Л. В. Синдеева. — Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6, № 2. — С. 238–241.
2. Особенности соматометрических и гениометрических показателей юношей Республики Саха (Якутия) / Л. И. Аржакова, Д. К. Гармаева, С. П. Винокурова [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфологические ведомости. — 2021. — Т. 29, № 4. — С. 40-46.
3. Соматотипологическая характеристика жителей Ростовской области в возрастном аспекте / Е. В. Чаплыгина, Т. М. Сикоренко, Д. П. Осипов, Е. С. Елизарова. — Текст : непосредственный // Медицинский Вестник Северного Кавказа. — 2010. — № 4. — С. 55-58.
4. Патент Российская Федерация RU 2018621799 Антропометрия лиц юношеского возраста Пензенского региона : № 2018621799 : заявл. 15.10.2018 : опубл. 16.11.2018 / Калмин О. В., Галкина Т. Н. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пензенский государственный университет. — URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39304044> (дата обращения: 12.09.2022). — Текст : электронный.
5. Бунак, В. В. Антропометрия : практический курс : пособие для университетов. / В. В. Бунак. — Москва : Учпедгиз, 1941. — 368 с. : ил. — Текст : непосредственный.
6. Тегако, Л. И. Антропология / Л. И. Тегако, Е. Кметинский. — Москва : Новое знание, 2004. — 400 с. : ил. — Текст : непосредственный.
7. Колокольцев, М. М. Сравнительная характеристика уровня физического развития студенческой молодежи юношеского возраста Иркутской области / М. М. Колокольцев, В. Ю. Лебединский. — Текст : непосредственный // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 6(88). — С. 47-54.

Лукьяненко Данила Александрович (контактное лицо) — старший преподаватель кафедры «Анатомия человека», Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40, 440026), E-mail: lukjanenkodanila@yandex.ru, Рабочий телефон: 8(8412)998036

Ю.В. Малеев ¹, Н.Ф. Фомин ², А.В. Черных ³, Д.Н. Голованов ¹, Н.А. Малюков ¹,
П.Н.Ромашченко ², Д.О. Вшивцев ², Д.С. Криволапов ², А.И. Неровный ³,
Д.В.Судаков ³

¹Бюджетное профессиональное образовательное учреждение Воронежской области
«Воронежский базовый медицинский колледж» (БПОУ ВО «ВБМК»),

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.
Бурденко» Минздрава Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко),
Воронеж, Россия;

КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ОСОБЕННОСТЕЙ ТОПОГРАФИИ СВЯЗКИ БЕРРИ, БУГОРКА ЦУКЕРКАНДЛЯ И РЕТРОЩИТОВИДНЫХ ОТРОСТКОВ

Проведены клинико-анатомические параллели топографии связки Берри (СБ), бугорка Цукеркандля (БЦ) и ретрощитовидных отростков (РЩО) в аспекте оперативных вмешательств на щитовидной железе (ЩЖ). Объектами топографо-анатомического исследования явились 426 объекта; клиническая часть — 140 пациентов, УЗИ 130 волонтеров. Выявлены особенности СБ, БЦ, РЩО, которые следует учитывать при оперативных вмешательствах, как факторы риска, с целью предупреждения интра- и послеоперационных осложнений, возникновения диагностических ошибок.

Ключевые слова: бугорок Цукеркандля, связка Берри, ретрощитовидные отростки.

Yu.V.Maleev ¹, N.F. Fomin ², A.V.Chernykh ³, D.N.Golovanov ¹, N.A.Malyukov ¹,
P.N.Romashchenko ², D.O. Vshivtsev ², D.S. Krivolapov ², A.I. Uneven ³, D.V. Sudakov ³

¹ Budgetary professional educational institution of the Voronezh region «Voronezh Basic
Medical College» (BPOU VO «VBMK»),

²FGBVOU VO «Military Medical Academy named after S.M. Kirov»; ³Federal state Budgetary
Educational Institution of Higher Education «Voronezh State Medical University named after
N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBOU VSMU N.N.
Burdenko), Voronezh, Russia;

CLINICAL AND ANATOMICAL PARALLELS OF THE TOPOGRAPHY FEATURES OF BERRY'S LIGAMENT, ZUCKERKANDL'S TUBERCLE AND RETROCHYROID PROCESSES

Clinical and anatomical parallels of the topography of Berry's ligament (SB), Zuckerkandl's tubercle (BC) and retrothyroid processes (PCR) in the aspect of surgical interventions on the thyroid gland (thyroid gland) were carried out. The objects of topographic and anatomical research were 426 objects; the clinical part — 140 patients, ultrasound 130 volunteers. The features of SB, BC, and RSC have been identified, which should be taken into account during surgical interventions as risk factors in order to prevent intra- and postoperative complications, the occurrence of diagnostic errors.

Key words: Zuckerkandl's tubercle, Berry's ligament, retrothyroid processes.

Введение

Единое мнение относительно строения и топографии фасциального остова, капсулы ЩЖ отсутствует [1–4]. В свое время J. Berry установил, что «...ЩЖ наиболее плотно фиксирована к перстне-щитовидному хрящу соединительной тканью...», которую он назвал «подвешивающей связкой» («suspensory ligament»), «...возвратный гортанный нерв (ВГН) лежит в непосредственной близости от связки на ее внешней или задней поверхности» [5, 6]. Чаще всего нервы обнаруживаются на расстоянии не менее 3 мм от СБ [2, 5, 6]. Р.Б. Магомедов установил, что как правый (78,6 %), так и левый (69,9 %) ВГН проникал под СБ, прикрывающую место впадения СБ в гортань [2, 7]. В остальных случаях ствол ВГН проходил либо над СБ, либо его разветвление «охватывало» последнюю [7]. В. Yalçın, изучая топографию ВГН, выявил, что в большинстве случаев нерв располагался позади и латерально от связки, однако мог проходить позади и медиально, а в 2,5 % случаев и вовсе прободал ее [8]. По данным Е.П. Демидчик и соавт., ВГН проходил латерально от СБ (75 %) или в ее толще (25 %) [9]. Многие исследователи ассоциируют СБ с БЦ [10, 11, 12]. Впервые подробное гистологическое исследование СБ и БЦ выполнил S. Sasou et. al. [11]: СБ состоит из плотной соединительной ткани, отличающийся от таковой в других местах прилегания ЩЖ к хрящам трахеи. Часто в составе СБ обнаруживались ветви нижней щитовидной артерии (НЩА), а также выпячивания ткани ЩЖ, причем в указанной зоне имеется большое количество лимфатических коллекторов [2, 10–12]. СБ и БЦ хорошо васкуляризованы [2, 11, 12], когда ветви НЩА обильно оплетают или проходят через них. При этом ВГН располагается позади СБ, не входя в ее состав [2, 12]. Во всех случаях конечные отделы ВГН при этом располагаются латеральнее и позади СБ, а расстояние от нее до ВГН составляет 3,3 мм (от 1 до 7 мм) [12]. СБ (задняя подвешивающая связка) плотная соединительнотканная пластинка, проходящая в косо-медиальном направлении по боковой поверхности трахеи, отступя 2–4 мм впереди от заднего ее края, и прикрепляющаяся к задне-боковой поверхности доли ЩЖ. Пересечение СБ является крайне ключевым и наиболее опасным этапом по причине тесного соседства с ВГН при окончательном удалении доли ЩЖ. СБ находится на боковой поверхности трахеи и идет в продольно-косом направлении, крепясь к ее 2–3 кольцам. На уровне нижнего края 2–3 кольца трахеи она переходит в медиальный соединительнотканый листок, сопровождающий нижний край одного из них, что отражено в работах J. Berry [5, 6], G.W. Randolph [10], S. Sasou [11], R.D. Bliss [13]. Эмбрионально БЦ образуется из четвертого жаберного кармана в результате миграции ультимобранхиального тела [2, 12–16], и обычно (в 93 % по наблюдениям Gauger P.G. [17]) располагается латеральнее и сзади от конечных отделов ВГН, хотя может находиться медиально и спереди от последнего, являясь дополнительным топографо-анатомическим ориентиром при поиске ВГН [1, 2, 4, 12, 16]. Над и под БЦ часто располагаются ОЩЖ [14, 16, 18–23]. По данным различных авторов, БЦ в операционном и анатомическом материале обнаруживается в 63–83 %, а в 45–65 % его размеры превышали 1,0 см [1, 2, 4, 12,

16, 18–23]. Карпатскому И.В. же удалось визуализировать данное образование значительно реже — лишь в 28,3 % наблюдений. Средние размеры БЦ (продольный, передне-задний и поперечный) составили соответственно $0,66 \pm 0,46$ см, $0,69 \pm 0,33$ см и $0,42 \pm 0,12$ см [2, 12]. Карпатский И.В. выделяет два типа БЦ в зависимости от места их локализации. К первому типу относятся БЦ, являющиеся продолжением задних выростов ткани ЩЖ и идущие в сагиттальном направлении между поверхностным и глубоким листками фасциального влагалища органа. При этом БЦ всегда располагаются латеральнее ВГН и со всех сторон окружены фасциальным влагалищем ЩЖ. При дальнейшем росте он распространяется за глотку и пищевод [12]. При втором типе БЦ образовывается на внутренней задне-медиальной поверхности ЩЖ и выходит через наиболее податливое место в глубоком листке фасциального влагалища, подобно грыжевому выпячиванию [12].

Цель исследования

Улучшение диагностики и лечения пациентов с патологией ЩЖ на основании новых данных по клинической анатомии ее задней поверхности (СБ, БЦ и РЩО).

Материал и методы исследования

Объектами топографо-анатомического исследования явились 426 нефиксированных трупов лиц, умерших скоропостижно от заболеваний, не связанных с патологией органов шеи: 290 мужчин (68 % наблюдений), скончавшихся в возрасте 18–83 лет (47 ± 12) и 136 — женского (32 % наблюдений), умерших в возрасте 17–85 лет (52 ± 16) [2, 4]. Вторым этапом (клинические исследования) было посвящено изучению топографической анатомии РЩО ЩЖ и выполнялся на базе отделения эндокринной хирургии ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1»: 118 женщин (84,3 % пациентов) в возрасте от 18 до 79 лет ($51,3 \pm 1,2$ года) и 22 мужчины (15,7 % больных) в возрасте от 24 до 70 лет ($52,9 \pm 2,3$ года), госпитализированных в стационар по поводу узлового зоба (106/75,7 %), диффузного токсического зоба (20/14,3 %), смешанного зоба (12/8,6 %) и тиреотоксической аденомы (2/1,4 %) [2, 4]. 130 объектов ультразвукового исследования (УЗИ) — 103 человека без патологии ЩЖ: 73 женщины 12–83 лет ($37,5 \pm 1,8$ года), 30 мужчин 13–77 лет ($35,8 \pm 3,2$ года); 27 пациентов с патологией ЩЖ: 20 женщин 25–62 лет ($47,7 \pm 2,2$ года), 7 мужчин 28–71 года ($45 \pm 6,4$ года). Из них у 12/44,5 % выявлен многоузловой зоб, у 5/18,5 % — узел левой доли, у 4/14,8 % — узел правой доли и у 6/22,2 % диффузные изменения ЩЖ [24, 25, 26].

Результаты и обсуждение

Наше исследование выявило многочисленные соединительнотканые пластинки, различающиеся по плотности, толщине и топографии, прикреплявшиеся к задней поверхности ЩЖ. Задние фрагменты собственной капсулы и фасциального влагалища ЩЖ являются крайне важными для эндохирургов, ибо за их счет и осуществляется фиксация долей ЩЖ к гортани и трахее [27–33]. Точное знание фасциально-клетчаточных пространств шеи предопределяет выбор наиболее безопасных и рациональных методик выполнения хирургических вмешательств на

ЩЖ. СБ — это уплотнение капсулы ЩЖ, как зона адгезии ткани ЩЖ к боковой поверхности трахеи. В нашей морфологической части исследования СБ начиналась от перстневидного хряща, I, II, редко — III хряща трахеи и шла к глубокой части медиальной поверхности долей ЩЖ (610), как и в работах S. Sasou [11] и И.В. Карпатского [12]. Итак, задняя подвешивающая связка (СБ) — это плотная соединительнотканная пластинка, проходящая в косо-продольном направлении по боковой поверхности трахеи, крепящаяся к первым ее 2–3 хрящам, на 2–4 мм спереди от ее заднего края и прикрепляющаяся к задне-боковой поверхности доли ЩЖ. Средняя длина СБ в препаратах составила $1,2 \pm 0,3$ см, ширина — от 0,3 до 0,7 см (в среднем $0,4 \pm 0,1$ см). Статистически достоверных различий между анатомическим и клиническим материалом выявлено не было. Оказалось, что данные параметры больше зависели не от степени увеличения доли, а от типовых особенностей шеи и толщины хрящевых колец трахеи. Это вполне объяснимо жесткой фиксацией СБ к кольцам трахеи. ВГН никогда не проходил ни через, ни в составе СБ ни в одном из наших наблюдений. Конечные отделы ВГН окружены сверху задними отделами СБ, проходившей вдоль перстневидного хряща, медиально — стенкой гортани, спереди и латерально — глубоким листком фасциального влагалища ЩЖ, покрывавшим РЦО ЩЖ и переходившим на основание задней подвешивающей связки. Каких-либо четких закономерностей васкуляризации СБ мы не выявили. К ней подходили ветви НЩА, которые распадались в толще или прободали ее, переходя на ткань ЩЖ. В ряде случаев они просто проходили вдоль поверхности связки в краниальном или каудальном направлении. Диаметр сосудов зависел от толщины и типа ветвления НЩА (от 0,4 до 2,3 мм). Их пересечение и перевязка крайне необходимы для окончательной мобилизации доли ЩЖ. БЦ выявлены в 33,3 % анатомических и 44,0 — 83,3 % клинических наблюдений в области СБ достаточно крупные выросты ткани задних отделов ЩЖ — БЦ. Их наибольший размер достигал 3,0 см. Крупные БЦ (с максимальным размером более 1,5 см) обычно имели шейку диаметром 0,3–0,5 см, что могло при недостаточной ревизии ввести хирурга в заблуждение относительно оставляемого объема ткани ЩЖ, что особенно важно при операциях по поводу рака и ДТЗ. Ткань ЩЖ в области трахеопищеводной борозды (ТПБ) должна быть полностью выделена и изучена. В 93 ± 2 % случаев БЦ находится латерально и кзади от ВГН, причем в 2/3 случаев имел тенденцию к росту за пищевод, а в 1/3 — между трахеей и пищеводом, что может быть использовано хирургами как один из удобных маркеров расположения ВГН. Рассечение СБ и прилегающих к ней поперечных соединительнотканых пластинок рекомендуется выполнять на заключительных этапах тиреоидэктомии после окончательной визуализации ВГН [34, 35].

В клинических исследованиях длина СБ составила $1,5 \pm 0,33$ см, а в анатомических — $1,2 \pm 0,3$ см, причем ее размер мало изменялся при патологическом увеличении доли ЩЖ. Каких-либо закономерностей васкуляризации СБ не выявлено. К ней подходят ветви НЩА, далее уходящие глубоко в ткань ЩЖ. Для выделения при мобилизации доли ЩЖ необходимо пересечь заднюю подвешивающую

СБ. Рассечение СБ и прилегающих к ней поперечных соединительнотканых структур следует выполнять на заключительных этапах тиреоидэктомии после окончательной визуализации ВГН. Постоянный нейромониторинг ВГН позволяет ежесекундно контролировать степень натяжения нерва как частую причину развития пареза мышц гортани. Оценка амплитуды и латентности электромиографического сигнала позволяет прогнозировать функцию гортани в послеоперационном периоде. Использование интраоперационного нейромониторинга, по данным зарубежных авторов, снижает количество временных парезов, позволяет избежать двусторонние парезы гортани. Рассечение СБ и прилегающих поперечных соединительнотканых пластинок надо делать на заключительных этапах тиреоидэктомии после окончательной визуализации ВГН [34, 35].

В морфологической части исследования на 209 органокомплексах из 426 (49 %), то есть в половине всех наблюдений, на задней поверхности долей ЩЖ обнаружены РЦО различной формы и размеров, связанные с ЩЖ, имеющие особенности расположения по отношению к долям ЩЖ, щитовидному хрящу (ЩХ), перстневидному хрящу гортани, трахее, глотке и пищеводу, идущие в ретротрахеальном направлении. Гистологическое исследование РЦО не выявило в них патологических изменений. РЦО встретились у 135 из 290 мужчин (46,5 % случаев) и 74 из 136 женщин (54,4 % наблюдений). Всего на 209 органокомплексах было обнаружено 251 РЦО. У лиц обоего пола отростки встречались в 2,3 раза чаще справа, чем слева от срединной линии (табл. 1). При тщательном изучении расположения РЦО относительно долей ЩЖ высота последних была разделена на 3 равные части: верхнюю, среднюю и нижнюю. Как у мужчин, так и у женщин преимущественное расположение РЦО на уровне верхней трети долей ЩЖ встречалось в 4 раза чаще, чем на уровне нижней трети, и в 1,5 раза чаще, чем на уровне средней трети (табл. 1). У лиц обоего пола размеры РЦО, расположенные на уровне верхней и средней трети долей ЩЖ, больше справа, нежели слева; однако размеры РЦО на уровне нижней трети долей ЩЖ, больше слева, чем справа. Линейные размеры (высота, ширина, толщина) РЦО, расположенных на уровне верхней и средней трети высоты долей ЩЖ у мужчин больше, чем у женщин. Размеры же РЦО, расположенных на уровне нижней трети высоты долей ЩЖ, наоборот, больше у женщин, чем у мужчин.

Таблица 1

Расположение РЦО по отношению к стороне шеи и долям ЩЖ (абс./ %)

Боковая доля ЩЖ	Пол						Общее кол-во
	мужчины			женщины			
	правая	левая	итого	правая	левая	итого	
Верхняя треть	60/53,1	24/49	84/52	33/50,8	13/54,2	46/51,7	130/51,8
Средняя треть	40/35,4	19/38,8	59/36	24/36,9	6/25	30/33,7	89/35,5
Нижняя треть	13/11,5	6/12,2	19/12	8/12,3	5/20,8	13/14,6	32/12,7
Итого	113/100	49/100	162/100	65/100	24/100	89/100	251/100

У лиц обоего пола высота РЩО была больше, чем ширина, а ширина больше толщины. Таким образом, расположение РЩО — преимущественно продольное, аналогично продольному положению долей ЩЖ, что, по-видимому, связано с ее опусканием в процессе эмбриогенеза. На 42 препаратах РЩО располагались одновременно на правой и левой долях ЩЖ. В 23 из 42 случаев (54,8 %) парно встречающиеся РЩО обнаруживались на одном и том же уровне по отношению к долям ЩЖ: в 16 случаях (38,1 %) — верхней трети, в 6 (14,3 %) — средней трети и в 1 (2,4 %) — нижней трети долей ЩЖ. В 17 наблюдениях (40,5 %) уровень расположения РЩО на противоположных долях ЩЖ отличался на 1/3 их высоты и в 2 случаях (4,7 %) — на 2/3 [24, 27–30, 32, 33]. Расположенный на задне-медиальной поверхности долей ЩЖ в средней трети БЦ обнаружен в нашем исследовании у мужчин в 109 случаях (37,5 % наблюдений) из 290, а у женщин — в 36 (26,5 %) из 136. Одновременно наличие БЦ и РЩО наблюдалось у мужчин в 23/7,9 % наблюдений, у женщин — в 13/9,6 % [2]. Характеристическими чертами БЦ являлось то, что они находились на уровне средней трети высоты долей ЩЖ, причем их размеры статистически меньше, чем у РЩО, что подтверждают данные других авторов [2, 12, 14, 15, 16, 37]. Так, по нашим данным, показатели высоты и толщины БЦ были равны и составили $0,55 \pm 0,14$ см, а ширина — $0,37 \pm 0,08$ см. Детального его описания не требуется, так как его эмбриология, особенности строения и топография описаны в ряде работ отечественных и зарубежных авторов. Считается, что данная анатомическая структура формируется в результате миграции ультимобрахиального тельца эмбриона [2, 12–15, 16, 37–39]. В отличие от РЩО, отмечена хорошая внеорганный васкуляризация БЦ: ветви НЩА часто проходили сквозь БЦ или оплетали их, что подтверждают исследования и других авторов [2, 12–16, 37–39]. При манипуляциях на задней поверхности долей ЩЖ может возникнуть значительное кровотечение. БЦ располагался более латерально и сзади от конечных отделов ВГН, что подтверждается результатами других исследователей [12, 14, 15, 16, 20]. Наличие БЦ значительно усложняет выделение доли ЩЖ в ходе операции.

Как и в морфологической части работы, в клинических исследованиях, выполненных в ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1» на базе отделения эндокринной хирургии, у 60 пациентов из 140 (42,9 % наблюдений) на задней поверхности долей ЩЖ были обнаружены РЩО высотой — от 0,8 до 6,9 см, шириной — от 0,5 до 4,0 см и толщиной — от 0,4 до 2,3 см. РЩО имели продольное расположение и были тесно связаны с тканью ЩЖ, но отделены от нее четко выраженными бороздами и капсулой в условиях увеличенной, патологически измененной ЩЖ. У женщин РЩО встретились в 50/42,37 % случаях и в 10 из 22 (45,45 %) у мужчин. В 5 наблюдениях (50,00 %) из 10 у мужчин и в 8 (16,00 %) из 50 у женщин отмечено по 2 РЩО — по одному на каждой доле ЩЖ. В 4/8,00 % случаях у женщин встречалось по 2 РЩО на одной доле ЩЖ. У одной женщины (2,00 %) были обнаружены три РЩО — по одному на уровне верхней трети высоты долей ЩЖ и еще один — в средней трети правой доли [2, 30, 33, 35, 37–39].

Таким образом, у 60 пациентов было идентифицировано 79 РЦО. По аналогии с морфологической частью работы, у лиц обоего пола РЦО встречались в 1,3 раза чаще справа, чем слева от срединной линии, и в верхней трети долей ЩЖ в 3 раза чаще, чем в нижней трети, в 2,2 раза чаще, чем в средней трети (табл. 2).

Таблица 2

**РЦО ЩЖ по отношению к стороне шеи и полюсам долей ЩЖ
в клинике (абс./ %)**

Боковая доля ЩЖ	Пол						Общее кол-во
	мужчины			женщины			
	правая	левая	итого	правая	левая	итого	
Верхняя треть	7/87,5	5/71,4	12/80	21/57	11/41	32/50	44/56
Средняя треть	1/12,5	1/14,3	2/13	9/24	9/33	18/28	20/25
Нижняя треть	0/0	1/14,3	1/7	7/19	7/26	14/22	15/19
Итого	8/100	7/100	15/100	37/100	27/100	64/100	79/100

В случае локализации РЦО на уровне верхней трети долей ЩЖ увеличивается риск интраоперационного повреждения ВЩА и наружной ветви верхнего ГН (гортанного нерва). При нахождении РЦО на уровне нижней трети долей ЩЖ возрастает риск травматизации НЩА и ВГН. Локализация РЦО на уровне средней трети долей ЩЖ значительно повышает риск повреждения и ВЩА, и НЩА (с их анастомозами), и ВГН. Вне зависимости от локализации, РЦО также являются дополнительным фактором риска интраоперационного повреждения ОЩЖ (ввиду их тесных топографо-анатомических взаимоотношений).

Как и в морфологической части работы, в клинике высота РЦО была больше, чем ширина, а ширина — больше толщины. При одновременном наличии РЦО на каждой из долей ЩЖ в 50 % наблюдений они располагались симметрично по отношению к срединной линии, поэтому в ходе операции при обнаружении РЦО у одной доли ЩЖ следует провести тщательную ревизию другой (для исключения возможности рецидива заболевания в РЦО).

При гистологическом исследовании аутопсийного интраоперационного материала было установлено, что у 16 из 60 пациентов (27 %) в РЦО имелись узловые новообразования. При послеоперационном исследовании выяснилось, что объем удаленных долей ЩЖ (определялся по закону Архимеда) оказался больше определенного при УЗИ ЩЖ, выполненном до операции. Это объясняется наличием РЦО, размеры и объем которых при проведении сложившейся стандартной методики УЗИ ЩЖ просто не предопределяются [2].

При УЗИ ЩЖ 103 лиц без патологии ЩЖ у 52/50,5 % визуализированы РЦО. В 17/32,7 % случаях РЦО располагались симметрично справа и слева от срединной линии. РЦО имели те же особенности топографии относительно ЩЖ, обнаруженные в топографо-анатомическом и интраоперационных блоках исследования. При РЦО ЩЖ определение ее объема по стандартной методике неверно. Это обусловле-

но, что при УЗИ ЩЖ визуализация РЩО, расположенных сбоку от гортаноглотки, трахеи или пищевода крайне затруднена. Так как толщина долей ЩЖ измеряется в месте ее наибольшего значения, то ширина РЩО переходит в размер толщины всей доли ЩЖ. Следовательно, полученный объем ЩЖ оказывается выше истинного. При нахождении РЩО позади гортаноглотки, трахеи или пищевода, их визуализация по общепринятой методологии нереальна, поэтому и объем ЩЖ получается меньше истинного, так как параметры РЩО не учитываются.

Мы предложили способ визуализации РЩО [36], которые находятся на задне-медиальной поверхности ЩЖ. При УЗИ 27 пациентов с патологией ЩЖ у 12/44,5 % были обнаружены РЩО, причем в 4/14,8 % случаях РЩО были симметричны. 16 РЩО в 8 случаях (50 %) располагались сбоку от гортаноглотки, трахеи и пищевода, а в 8 (50 %) — позади. При проведении УЗИ ЩЖ у данных пациентов по нашей методике особое внимание уделяется эхоструктуре РЩО, расположенных позади органов шеи. При этом узловое образования лоцировались в 4/50 % отростках из 8. По общепринятой методике для измерения длины долей ЩЖ ультразвуковой датчик находится в косом продольном положении вдоль переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы. При этом, если доли ЩЖ расположены параллельно срединной линии шеи (ЩЖ в виде «буквы Н», ладьевидная), плоскость сканирования при традиционном косом положении датчика не проходит через верхние и нижние полюсы долей ЩЖ, на что указывает тень трахеи у ее нижнего полюса. В этом случае полученная длина долей ЩЖ меньше истинной, что влияет на итоговый объем ЩЖ. Кроме того, существует большая вероятность не определить патологический очаг в полюсах ЩЖ. В этом случае датчик надо поместить сбоку от трахеи, параллельно срединной линии шеи [36]. У 50 % пациентов без патологии ЩЖ были визуализированы РЩО.

В 33 % случаев они были парными, находясь справа и слева от срединной линии. Выяснилось, что при УЗИ ЩЖ по стандартной методике возможна визуализация лишь РЩО, расположенных сбоку от гортаноглотки, трахеи и пищевода, на уровне верхней, средней и нижней трети долей ЩЖ. Визуализация и измерение РЩО по традиционной методике позади гортаноглотки, трахеи и пищевода невозможна, поэтому мы предлагаем применить датчик конвексного сканирования, а УЗИ ЩЖ следует выполнять как с передней области шеи, так и с боковой [36]. Нередко в РЩО, расположенных позади трахеи и пищевода, визуализируются узлы и кисты. При нахождении РЩО сбоку органов шеи, объем ЩЖ, определяемый по стандартной методике, оказывается заведомо завышенным. Для точного определения объема ЩЖ необходимо высчитать по формуле Брунна объем долей ЩЖ, а затем рассчитать объем РЩО по формуле эллипсоида [2, 4, 24–27, 32, 36]. Использование данной методики снизит погрешность исследования в 9 раз — с 29 % до 2,7 % [24–26, 36, 40].

Выводы

1. Уточнены топографо-анатомические особенности СБ. При этом в 50 % в норме и в 40 % при патологии ЩЖ на задне-медиальной поверхности долей ЩЖ обнаружены образования различной формы и размеров, тесно связанные с

подлежащей ткани ЩЖ — РЩО, наиболее чаще находящиеся на уровне верхней трети высоты долей ЩЖ.

2. Высота РЩО больше, чем ширина, а ширина больше толщины, что свидетельствует о продольном расположении ткани РЩО.
3. В зависимости от своей локализации по отношению к долям ЩЖ, РЩО является дополнительным фактором риска повреждения верхних и нижних ЩА, наружной ветви верхнего ГН, ВГН, ОЩЖ при оперативных вмешательствах на ЩЖ.
4. При операциях на ЩЖ следует тщательно проводить ревизию задней поверхности долей ЩЖ для предупреждения неполного удаления РЩО с находящимися в них неопластическими узлами в 1/3 случаев. При обнаружении РЩО у одной доли ЩЖ, необходимо проводить тщательную ревизию противоположной на том же уровне в контрлатеральной позиции.
5. Ряд выявленных особенностей РЩО, БЦ, а также перешейка, ПД ЩЖ, определенных ранее, при прочих равных условиях выполнения операций на шее следует рассматривать в едином комплексе, как факторы риска развития интра- и послеоперационных осложнений и возникновения диагностических ошибок. Полученные данные особенностей формы, размеров и объема ЩЖ и составляющих ее частей в норме и при патологии у лиц Центрально-Черноземного региона, имеют не только научное, но и практическое значение для врачей УЗИ и эндохирургов в аспекте предотвращения ошибок в ходе выполнения диагностических и лечебных манипуляций на ЩЖ.
6. Применение антропометрических, топографоанатомических, гистологических и ультразвуковых методов исследования в сочетании с изучением аутопсийного материала в клинике, интраоперационная визуализация ОЩЖ и ВГН позволили систематизировать особенности типовой, вариантной, клинической, хирургической анатомии шеи, что способствует развитию новых и совершенствованию уже известных способов диагностики и лечения патологий шеи, улучшить результаты операций на шее.
7. Интраоперационный нейромониторинг ВГН — обязательный компонент при операциях на ЩЖ и ОЩЖ, безопасный, точный и эффективный метод. Локализация ВГН — место его вхождения в трахею под СБ. Следует строго поэтапно выделять СБ и БЦ, ориентируясь на ОЩЖ.
8. Рассечение СБ и прилегающих к ней поперечных соединительнотканых пластинок мы советуем в конце выполнения тиреоидэктомии после окончательной находки ВГН.

Литература

1. Малеев, Ю. В. Индивидуальная анатомическая изменчивость передней области шеи. Новые подходы и решения / Ю. В. Малеев, А. В. Черных. — Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 316-329.

2. Малеев, Ю. В. Топографоанатомическое обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи : рационализация хирургических подходов : специальность 14.01.17 «Хирургия» : дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Малеев Юрий Валентинович ; Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2010. — 366 с. — Текст : непосредственный.
3. Черных, А. В. Клинико-морфологические аспекты топографической анатомии задней поверхности щитовидной железы / А. В. Черных, Ю. В. Малеев. — Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2010. — Т. 3, №3. — С. 201-206.
4. Малеев, Ю. В. Использование данных Воронежской школы топографо-анатомов для создания симуляционной модели операций на органах шеи / Ю. В. Малеев, Д. Н. Голованов. — Текст : непосредственный // Актуальные проблемы эндокринной хирургии : материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии / сост. В. И. Давыдкин. — Саранск, 2018. — С. 175 — 183.
5. Berry, J. Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment / J. Berry. — London, 1901. — 367 p. — Text : visual.
6. Berry, J. Suspensory ligaments of the thyroid gland / J. Berry. — Text : visual // J. Anat. And Physiol. — 1888. — 22 : 4-5.
7. Магомедов, Р. Б. Профилактика повреждений возвратного гортанного нерва при операциях на щитовидной железе : специальность : 14.00.27 «Хирургия» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Магомедов Рашид Балабекович ; Российская медицинская академия последиplomного образования. — Москва, 2000. — 120 с. — Текст : непосредственный.
8. Yalcxin, B. Detailed investigation of the relationship between the inferior laryngeal nerve including laryngeal branches and ligament of Berry / B. Yalcxin, H. Ozan. — Text : visual // J. Am. Coll. Surg. — 2006 ; 202 (2) : 291-296.
9. Демидчик, Е. П. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) / Е. П. Демидчик, А. Ф. Цыб, Е. Ф. Лушников. — Москва : Медицина, 1996. — 208 с. — Текст : непосредственный.
10. Randolph, G. The surgery of thyroid and parathyroid glands / G. Randolph. — Mosby, 2003. — 1489 p. — Text : visual.
11. Sasou, S. Suspensory ligament of Bery: it's relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies / S. Sasou, S. Nakamura, H. Kuryhara. — Text : visual // Head Neck. — 1998. — 20 : 695-698.
12. Карпатский И. В. Хирургическая анатомия соединительнотканых образований, фиксирующих щитовидную железу : специальность 14.00.02 «Анатомия человека», 14.00.27 «Хирургия» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Карпатский Игорь Владимирович ; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. — Санкт-Петербург, 2007. — 177с. — Текст : непосредственный.
13. Bliss, R. D. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique / R. D. Bliss. — Text : visual // World J. Surg. — 2000. — Vol. 24. — P. 891- 897.
14. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению / П. О. Румянцев, А. А. Ильин, У. В. Румянцева, В. А. Саенко. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 448 с. — ISBN 978-5-9704-1025-7. — Текст : непосредственный.
15. Румянцев, П. О. Комплексная диагностика и лечение рака щитовидной железы на основе этиопатогенетических и прогностических факторов : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия», 14.00.14 «Онкология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Румянцев Павел Олегович ; Медицинский радиологический научный центр РАМН. — Обнинск, 2009. — 36 с. — Место защиты : Российская академия медицинских наук Медицинский радиологический научный центр РАМН. — Текст : непосредственный.

16. Хирургия щитовидных и околощитовидных желез / А. Ф. Романчишен, Ю. Н. Демидчик, И. В. Комиссаренко [и др.]. — Санкт-Петербург : Вести, 2009. — 647. — ISBN 978-5-86153-216-7. — Текст : непосредственный.
17. Гусева, Т. В. Хирургическая и ультразвуковая анатомия щитовидной железы : специальность 14.01.17 «Хирургия» : дис. нка соиск уч. степ. канд. мед. наук / Гусева Татьяна Владимировна ; Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2011. — 127 с. — Текст : непосредственный.
18. Gauger, P. G. Incidence and importance of the tubercle of Zuckerkandl in thyroid surgery / P. G. Gauger. — Text : visual // Eur. J. Surg. — 2001. — Vol. 167, N 4. — P. 249 — 254.
19. Zuckerkandl, E. Atlas der topographischen anatomie des menschen / E. Zuckerkandl. — Wein und Leipzig : W. Braumuller. — 1904. — 216-217. — Text : visual.
20. Zuckerkandl tubercle of the thyroid gland (anatomy-surgical study: preliminary considerations) / F. G. Musajo [et al.]. — Text : visual // Chir. Ital. — 1989. — Vol. 41, N 2-3. — P. 129-136.
21. Zuckerkandl's tuberculum: could it be useful in thyroid surgery? / M. A. Cannizzaro [et al.]. — Text : visual // Chir. Ital. — 2004. — Vol. 56, N 5. — P. 611-615.
22. Gauger, P. G. Incidence and importance of the tubercle of Zuckerkandl in thyroid surgery / P. G. Gauger. — Text : visual // Eur. J. Surg. — 2001. — 167 (4) : 249-254.
23. Costanzo, M. The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve / M. Costanzo. — Text : visual // Ann. Ital. Chir. — 2005. — 76 (4) : 337-340.
24. Hisham, A. N. Zuckerkandl's tubercle of the thyroid gland in association with pressure symptoms: a coincidence or consequence? / A. N. Hisham. — Text : visual // Aust. N. Z. J. Surg. — 2000. — 70 (4) : 251-253.
25. Хирургическая и ультразвуковая анатомия ретрощитовидных отростков / Т. В. Гусева, Ю. В. Малеев, А. В. Черных [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18 (2). — С. 109-110.
26. Топографоанатомические особенности строения щитовидной железы у жителей ЦентральноЧерноземного региона / А. В. Черных, Ю. В. Малеев, Т. В. Гусева, А. Н. Шевцов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2010. — Т. 137, № 4. — С. 211.
27. Голованов, Д. Н. Современные подходы к изучению клинической анатомии шеи / Д. Н. Голованов, Ю. В. Малеев. — Текст : непосредственный // Достижения персонализированной медицины сегодня — результат практического здравоохранения завтра : сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. — Москва : УП Принт, 2016. — С. 326.
28. Малеев, Ю. В. Методологические основы в типологии шеи / Ю. В. Малеев, Д. Н. Голованов. — Текст : непосредственный // Достижения и инновации в современной морфологии : сборник трудов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 115-летию со дня рожд. академика Давида Моисеевича Голуба : в 2-х томах /под ред. П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель. — Минск, 2016. — Т. 2. — С. 25-28.
29. Вопросы хирургической анатомии подподъязычной области при выполнении трахеостомии / Т. А. Машкова, Ю. В. Малеев, А. В. Черных, А. И. Неровный. — Текст : непосредственный // Вестник оториноларингологии. — 2010. — № 5. — С. 51- 53.
30. Клинико-анатомическое обоснование минимально инвазивных хирургических вмешательств на околощитовидных железах / П. Н. Ромашенко, Н. Ф. Фомин, Н. А. Майстренко [и др.]. — DOI: 10.37279/2070- 8092-2020-23-2-155-164. — Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. — 2020. — Т. 23, № 2. — С. 155-164.
31. Алгоритмы изучения типовой анатомии человека / А. В. Черных, Н. Ф. Фомин, Ю. В. Малеев. — Текст : непосредственный // Весенние анатомические чтения : сбор-

- ник статей научно-практической конференции, посвященной памяти доцента В. М. Левченко / ред. Ф. Г. Гаджиева, С. А. Сидорович. — Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2016. — С. 227-236.
32. Малеев, Ю. В. Современные подходы в хирургической анатомии шеи: индивидуальное предоперационное прогнозирование / Ю. В. Малеев, Д. Н. Голованов. — Текст : непосредственный // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной памяти доцента В. М. Левченко / ред. В. А. Снежицкий. — Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2018. — С. 524- 527.
33. Обоснование минимально инвазивных операций на околощитовидных железах / П. Н. Ромащенко, Н. Ф. Фомин, Д. О. Вшивцев [и др.]. — DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-127-134. — Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. — 2021. — Т. 24, № 2. — С. 127-134.
34. Возвратный и верхний гортанные нервы / под ред. Грегори У. Рандолфа ; пер. с англ. под общ. ред. В.А. Макарына. — Москва : МЕДпресс-информ. 2019. — 376 с. — Текст : непосредственный.
35. Симуляционная модель оперативных вмешательств с учетом новых топографо-анатомических данных шеи / Ю. В. Малеев, П. Н. Ромащенко, Н. Ф. Фомин [и др.]. — DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-124-132. — Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. — 2020. — Т. 23, № 2. — С. 124-132.
36. Патент № 2454947 RU Российской Федерации. Способ определения размерных величин щитовидной железы : 2010153253 : заявл. 24.12.2010: опубл. 10.07.2012 / А. В. Черных, Ю. В. Малеев, Т. В. Гусева, Н. М. Шмакова ; Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. — 4 с. — Текст : непосредственный.
37. Топографо-анатомическое и клиническое обоснование оптимальной минимально инвазивной методики паратиреоидэктомии / П. Н. Ромащенко, Н. Ф. Фомин, Д. О. Вшивцев [и др.]. — DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-4-11-17. — Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2021. — Т.180, № 4. — С. 11-17.
38. Малеев, Ю. В. Создание симуляционной модели операций на шее с использованием новых данных по ее вариантной анатомии / Ю. В. Малеев, Д. Н. Голованов. — Текст : непосредственный // Современная морфология: проблемы и перспективы развития : сборник трудов научно-практической конференции с международным участием. 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, лауреата Государственной премии Республики Беларусь, профессора Петра Иосифовича Лобко. В 2-х частях / ред. Н. А. Трушель. — Минск, 2019. — Ч. 1. — С.145-148.
39. Малеев, Ю. В. Топографо-анатомические основы симуляционной модели операций на шее / Ю. В. Малеев, Д. Н. Голованов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — Т. 155, № 2. — С. 184.
40. Малеев, Ю. В. Добавочные мышцы шеи / Ю. В. Малеев, Д. Н. Голованов, Н. А. Малюков. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2018. — Т. 7, № 1. — С. 95-97.

Малеев Юрий Валентинович (контактное лицо) — доктор медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. vmaleev21@yandex.ru

Ю.В.Малеев¹, Е.Ф.Чередников², П.Н.Ромашченко³, А.Р.Баткаев², Т.Е.Литовкина², И.Н.Банин², С.В.Баранников², Е.Е.Чередников², Н.А.Малюков⁴, А.В.Леонтьев⁴

¹ Бюджетное профессиональное образовательное учреждение Воронежской области «Воронежский базовый медицинский колледж» (БПОУ ВО «ВБМК»),

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко), Воронеж, Россия;

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; ⁴ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы» (ГБУЗ МКНЦ ДЗМ), Москва, Россия

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ РАЗРЫВНО-ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА (СИНДРОМА МЭЛЛОРИ-ВЕЙССА) С УЧЕТОМ НОВЫХ ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Синдром Мэллори-Вейса (СМВ) — одна из наиболее частых причин острых неязвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Цель. Выявить закономерности развития СМВ на основе новых морфологических, топографо-анатомических данных пищеводно-желудочного перехода (ПЖП). Материалы и методы. Исследование проводилось на базе бюро судебной медицины города Воронежа (60 объектов). Морфологические особенности строения ПЖП являются предрасполагающими анатомическими факторами риска образования разрывов с более частой локализацией в определенных секторах ЖКТ. Вывод. Производящим фактором возникновения разрывов в ПЖП является значительное увеличение внутрижелудочного и внутрибрюшного давлений.

Ключевые слова: классификация, патогенез, пищеводно-желудочный переход, разрыв, разрывно-геморрагический синдром, синдром Мэллори-Вейсса, этиология.

Yu.V.Maleev¹, E.F.Cherednikov², P.N.Romashchenko³, A.R.Batkaev², T.E.Litovkina², I.N.Banin², S.V.Barannikov², E. E. Cherednikov², N.A. Malyukov⁴, A.V. Leontiev⁴

¹ Budgetary professional educational Institution of the Voronezh Region «Voronezh Basic Medical College» (BPOU VO «VBMK»),

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSUE VO VSMU named after N.N. Burdenko), Voronezh, Russia;

³ FGBVOU VO «Military Medical Academy named after S.M. Kirov»;

⁴ «Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Moscow Department of Health» (GBUZ MKNC DZM), Moscow, Russia

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, ISSUES OF CLASSIFICATION OF RUPTURE-HEMORRHAGIC SYNDROME (MALLORY-WEISS SYNDROME) TAKING INTO ACCOUNT NEW TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL DATA

Mallory-Weiss syndrome (CMV) is one of the most common causes of acute non-ulcerative bleeding from the upper gastrointestinal tract (GI). Goal. To identify the patterns of the development of CMV based on new morphological, topographic and anatomical data of the esophageal-gastric junction (ESP). Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Bureau of Forensic Medicine of the city of Voronezh (60 objects). Morphological features of the structure of the pancreas are predisposing anatomical risk factors for the formation of ruptures with more frequent

localization in certain sectors of the gastrointestinal tract. Conclusion. The producing factor in the occurrence of ruptures in the pancreas is a significant increase in intragastric and intra-abdominal pressures.

Keywords: *classification, pathogenesis, esophageal–gastric junction, rupture, rupture-hemorrhagic syndrome, Mallory-Weiss syndrome, etiology.*

Введение

Синдром Меллори-Вейсса (СМВ, MWS), РГС (разрывно-геморрагический синдром) — это сложное полиэтиологическое заболевание, при котором провоцирующим фактором появления повреждений стенки пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) является одномоментное значительное увеличение внутрижелудочного и внутрибрюшного давлений, что вызывает механические разрывы со стороны слизистой кардиального отдела желудка и ПЖП. СМВ наиболее частый повод острых неязвенных кровотечений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленных возникновением преимущественно вертикально расположенных поверхностных дефектов [1–3]. В 1879 году Georg H. Quinke впервые сделали акцент на данную патологию. Через полвека Soma Weiss и G. Kenneth Mallory представили медицинской общественности четкое определение этой патологии, опираясь на клиническую картину 11 пациентов и результаты аутопсии 4 людей, причиной смерти которых стали ЖКК. Эти же авторы обнаружили базовые морфологические аспекты и клиническую картину данного заболевания, которые связаны с патогенезом СМВ [4, 5]. Ученые объясняли СМВ повторяющейся, обильной рвотой при злоупотреблении алкоголем или переедании [4–7]. Soma Weiss и G. Kenneth Mallory описали процесс возникновения разрывов при СМВ так, что при рвотных позывах происходит стойкий спазм привратника желудка. Одновременно кардиальный отдел желудка и пищевод расширяются. Из-за внезапной гипертензии в брюшной полости (БП) и антиперистальтической волны, внутреннее содержимое желудка стремится к его кардиальному отделу. Так было доказано, что единовременное, форсированное увеличение внутрибрюшного и внутрижелудочного давлений, является причиной растяжения стенки кардиального отдела желудка, а обратное сокращение мышечных волокон ПЖП создают разрывы слизистой и подслизистой оболочек разной протяженности и глубины, вплоть до мышечного слоя [4, 5, 7]. В 1952 г. E.D. Palmer сообщил о 7 пациентах с СМВ. В 1953 году G.W. Decker et al. выявили 11 случаев РГС из 11000 патологоанатомических вскрытий (0,1 %) [1]. Примечательно, что к 1974 г. в хирургическом обществе было задокументировано примерно 400 больных с СМВ [1, 7]. К XX столетию в литературе отмечали различные, а иногда обратные суждения об этиологии и патогенезе кровотечения в ПЖП. Первопроходцы в данной патологии G.K. Mallory и S. Weiss определяющее значение в генезе СМВ отводили именно злоупотреблению алкоголем [4, 5], и до сих пор алкоголь фигурирует в 50–82,5 % всех клинических наблюдений [7–9]. Алкогольные напитки — важнейшее в развитии рвоты [1, 3, 5, 9], а этиловый спирт, который действует на слизистую оболочку ПЖП и сводит на нет её защитный потенциал, стимулируя обратный поток ионов

водорода (H⁺) [1]. Состояние алкогольной интоксикации изменяет физиологическую моторику пищевода и приводит к повышению давления в нижнем пищеводном сфинктере [1, 3, 9]. Но и без алкогольного опьянения не исключен риск развития описываемого нами недуга [1, 2, 3].

Цель исследования

Выявить закономерности развития СМВ на основе новых морфологических, топографо-анатомических данных, межфутлярных особенностей стенок разных секторов ЖКТ, вариантной и типовой анатомии ПЖП ЖКТ на биологическом материале; апробировать в эксперименте и клинике собственную концепцию механизма возникновения СМВ.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе бюро судебной медицины города Воронежа. В исследовании описано 34 нефиксированных трупов, скончавшихся от фатальных состояний, не относящихся к ЖКТ: 24 представителя мужского пола от 23 до 65 лет (в среднем — 44 ± 3 года), 10 женского — от 21 до 83 лет (в среднем — 49 ± 7 лет). Варианты анатомических особенностей слизисто-подслизистого слоя ПЖП ЖКТ описаны в отдельно взятых секторах (передний, правый, задний, левый), а также подтверждены гистологическими и морфологическими исследованиями, проведенными на кафедрах оперативной хирургии с топографической анатомией, патологической анатомии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [8]. На 26 трупах обоего пола не позже первых суток от начала биологической смерти производилась имитация разрывов стенки ПЖП. Перевязка пищевода выполнялась на уровне бифуркации трахеи с использованием эндоскопической методики, а конец желудка прошивался дистальнее привратника его пилорического отдела. Сжатый воздух из баллона инсуффлировался через инструментальный канал фиброгастроскопа в совершенно герметичный желудок. Контроль давления воздуха в баллоне и на выходе осуществлялся манометром. Внутрижелудочное давление определялось аналогичным устройством в просвете желудка через ДПК. Фиброгастроскопом определялось внутрижелудочное давление, когда происходили разрывы слизистой оболочки в ПЖП, их четкая локализация по отношению к секторам [10]. Все исследования проведены с учетом требований этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, при соблюдении соответствующего законодательства РФ и международных нормативно-правовых актов, ратифицированных РФ в сфере научных исследований.

Результаты и обсуждение

Предрасполагающие топографо-анатомические факторы развития СМВ. Собственные морфологические исследования выявили, что показатели поперечного размера и длины окружности абдоминального отдела пищевода имеют большую величину в его нижней части, чем соответствующие показатели в верхней, при этом передне-задние размеры на измеряемых уровнях одинаковы. Наибольшая длина абдоминальной части пищевода отмечалась со стороны ее передней и правой поверхностей, а наименьшая вдоль левой поверхности. Массив (толщина) внутреннего футляра и общая толщина стенки пищевода и кардиального отдела желудка наиболь-

шая в переднем секторе, а наименьшая — в левом, причём, уменьшение толщины футляров ПЖП происходит строго по часовой стрелке. Массив (толщина) слизисто-подслизистого футляра желудка в области его дна равна S общей толщины стенки желудка в той же точке. В левом секторе, по сравнению с другими, отмечалась наиболее плотная связь внутреннего (слизисто-подслизистого) футляра с наружным (мышечно-серозным) как в абдоминальном отделе пищевода, так и в кардиальном отделе желудка. Это приводит нас к предположению, что наиболее вероятен разрыв в ПЖП в правом и заднем секторах, реже — в левом и очень редко — в переднем. При этом наиболее прочная (передняя точка) соседствует с слабой (правой) точкой, что приводит к дополнительным механическим напряжениям вследствие дисбаланса между возникающей силой действия при повышении внутрибрюшного давления и противодействием слоев стенки ПЖП. Таким образом, изменение морфологической структуры наружного и внутреннего футляров в горизонтальной плоскости происходит по часовой стрелке, а во фронтальной плоскости — сверху вниз, что и объясняет линейный вертикальный характер разрывов, а также их переход с пищевода на желудок или с желудка на пищевод и преимущественно вертикальное расположение дефектов [6, 9, 11–15, 17, 23].

Производящие факторы развития СМВ. К основным причинам СМВ относятся патологические состояния, которые вызывают резкий скачек давления в желудке и БП. К данным состояниям относятся: чрезмерная физическая нагрузка, продолжительное плавание, переизбыток, родовая деятельность, икота, постоянные запоры [1, 3, 9], многократная рвота, тупая травма живота, упорный кашель, эпизиндром, а также острый коронарный синдром, проведение базовой сердечно-лёгочной реанимации и др. [1, 3, 7]. В литературе приводятся примеры клинических случаев развития СМВ, которые связаны с выполнением химиотерапии при онкопатологиях, даже и не имеющих отношений к заболеваниям ЖКТ [1, 3]. К вторичным предпосылкам возникновения СМВ большинство авторов относят недостаточность кардии, аксиальную хиатальную грыжу [1, 11]. У пациентов старше 60 лет формирование дефектов связано с хроническим атрофическим гастритом, тканевой гипоксией и повышением катаболических процессов, обусловленных сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы [1, 3, 12]. Механизм образования РГС еще полностью не изучен. В. Bellman et al. [13] предполагают, что для появления разрывов слизистой оболочки по малой кривизне желудка необходимо наличие внутрижелудочной гипертензии. Линейная структура разрывов обусловлена продольным направлением желудочных складок в ПЖП [1–3, 6, 8, 11, 12, 15]. Большинство авторов, изучая подслизистую структуру ПЖП, выявили ограничение механических свойств коллагеновых волокон в обратной зависимости от возрастного фактора, приводящих к снижению физиологической мобильности, что является причиной разрыва слизистого и подслизистого слоя. Вариантные особенности анатомии ПЖП являются патогенетической основной происхождения РГС [1–3, 6]. Необходимость морфологического исследования кардиоэзофагеального перехода в контексте РГС доказана в многочисленных трудах

анатомов и практикующих докторов [7-9]. Однако, имеются индивидуальные типовые особенности вариантной и хирургической анатомии ПЖП, до сих пор вызывающие много споров о форме, размерах, строении, расположении соединительнотканного каркаса описываемого отдела ЖКТ [15, 16]. В практическом аспекте в стенке ЖКТ условно выделяют внутренний и наружный футляр. Внутренний футляр состоит из слизистой и подслизистой оболочек, а наружный, в свою очередь, включает в себя мышечный и серозный [17]. Б.И. Мирошников и А.К. Расказов (1994) доказали сущность основного механизма формирования разрывов ПЖП: 1) снижение мобильности слизистого и подслизистого слоев ПЖП; 2) сокращение противоположно направленных мышечных слоев нижней трети длины пищевода и кардиальной части желудка дискоординированно; 3) недостаточность кардии; 4) основным же триггером СМВ является одномоментное повышение давления в желудке и БП. Авторы абсолютно оправданно выделяют первые три фактора основными в этиологии развития СМВ, а основным триггером РГС является резкая и одномоментная внутрибрюшная и внутрижелудочная гипертензия [18]. Недостаточность кардии, ГПОД [1–3, 9, 15, 16, 18], кишечной метаплазии пищевода, тупого угла Гиса [8, 16] и «каскадного желудка» являются морфологически предикторами СМВ.

Биомеханика возникновения разрывов при СМВ. В патогенезе СМВ Y.J. Todd, В.А. Zikria главенствующую роль отведено одномоментной и внезапной внутрижелудочной и внутрибрюшной гипертензии [19]. В 1961 г. М. Atkinson, М.В. Bottrill [20] при аутопсии в ходе построения модели имитации разрывов ПЖП в желудок инсуффлировали воздух, после прошивания пилорического отдела желудка и пищевода на уровне дуги аорты. При нагнетании воздуха, когда давление в желудке варьировало от 130 до 150 мм рт. ст. у 50 % трупов образовывался разрыв слизистой оболочки желудка, а при желудочной гипертензии до 200 мм рт. ст. это возникало в 100 % случаев. Эти же исследователи вычислили давление в желудке у больных при рвоте от 120–150 мм рт. ст. до 200 мм рт. ст. [20]. В исследованиях на животных В. Bellman et al. [13] и Ш.В. Тимербулатов и др. [21] воссоздали РГС в эксперименте. Данная модель Ш.В. Тимербулатова и др. [21, 22] заключалась как в подъеме внутрижелудочного, так и внутрибрюшинного давлений, а не только из внутрижелудочной гипертензии. И именно такая система экспериментально наиболее точно отражает этиологию СМВ у пациентов, наиболее точно позволяет воспроизвести имитацию СМВ [1, 10, 17]. Не стоит забывать, что внутрибрюшная гипертензия приводит соответственно к подъему внутрижелудочного давления. При этом содержимое желудка и слизистая (особенно — при наличии пустого желудка) стремится в сторону наименьшего давления, к ПЖП, что формирует пролабирование и разрывы слизистой. В наших исследованиях разрывы слизистой оболочки ПЖП имели вертикальное расположение и при повышении внутрижелудочного давления: от 45 до 70 мм рт. ст. — 50 % случаев, от 71 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. — до 69,2 %, а от 100 до 150 — в 30,8 % разрыв всех слоев стенки ПЖП, не покрытому брюшиной (*pars nuda*). Посекторальная локализация: пере-

дний — 7,7 %, правый — 38,4 %, задний — 15,4 %, левый — 7,7 % случаев [9, 10, 17, 23]. Мы также доказали, что сила, воздействующая на стенки ПЖП, при внезапном подъеме внутрижелудочного давления составляет 110,3 кДж [10, 15, 17] по малой кривизне желудка располагалась основная точка направления действия данной силы. Мы детально описали механизм развития РГС с помощью комплексного изучения неязвенных гастро-дуоденальных кровотечений (ГДК) в городе Воронеже на базе центра лечения больных с ЖКК (основан в 1993 году), выполнили фундаментальное исследование [1–3, 6–12, 14–17, 23], благодаря которому были обнаружены еще неизученные принципы развития СМВ у пациентов, ставшие открытием [17]. При исследовании ПЖП мы обнаружили следующие константы уменьшения толщины слоев ЖКТ в горизонтальной плоскости на условном циферблате в направлении от передней стенки до левой; неизменность толщины этих же слоев ЖКТ в вертикальной, фронтальной и сагиттальной осях, всех секторов кардиоэзофагеального отдела [1, 2, 6, 8, 9, 16, 17].

Для появления РГС важнейшее значение имеют топографо-анатомические особенности ПЖП, варианты их гистологического строения (левая стенка ЖКТ монофуляр тканей), сосудистого распределения и фиксирующего аппарата данной области, что и обуславливает различные показатели упругости отдельных стенок или секторов ЖКТ [10, 15, 17]. У передней и левой стенки ПЖП отсутствует связочный аппарат, в отличие от правой и задней. Поэтому, при внезапной внутрибрюшной и внутрижелудочной гипертензии чаще возникают разрывы тканей на правой и задней стенках ПЖП, реже на левой (обусловленной наличием газового пузыря), а почти никогда на передней стенке, как менее фиксированной [1, 2, 6–10, 15, 17]. Как видно из вышеописанного, имеются противоречивые данные об этиопатогенезе СМВ. Преобладающее число ученых предполагают, что если об этиологии накоплено большое количество знаний, то в аспекте патогенеза СМВ выявлено отсутствие единых взглядов [1, 23]. Составляющая РГС — это не одни лишь разрывы стенки пищевода и кардии, но и комбинация других факторов, приводящих к данному недугу [3, 11, 23]. Для развития СМВ необходимо наличие причин, которые приводят к разрывам в стенке ЖКТ: топографо-анатомические, морфологические предпосылки; подъем давления в желудке и БП; многократная рвота; кровотечение из образовавшегося дефекта [1, 3, 9, 17]. Кровотокащие разрывы ПЖП и кардиального отдела желудка при СМВ имеют линейную форму, мягкие, эластичные края, что способствует элементарному механическому спадению стенок дефекта [3, 12]. Подобная восприимчивость к спонтанному гемостазу наблюдается у пациентов с поверхностными дефектами. Это дает повод для хирургов склоняться к консервативному лечению [1, 14–16, 21–23]. При глубоких же разрывах стенки ЖКТ, достигающих до мышечного слоя, часто имеют место быть рецидивы кровотечения. При этом, большинство хирургов нацелено на оптимизацию, повышение качества эндоскопического способа гемостаза при РГС [1, 7, 12, 14, 15, 16, 18, 21–23]. Эти разрывы возникают в области ПЖП и распространяются с одной стороны проксимально, вовлекая нижний или даже средний отдел

пищевода (в более редких случаях), а с другой — дистально, вовлекая проксимальную часть желудка. Хотя Альберс впервые сообщил об изъязвлении нижнего отдела пищевода в 1833 году, Кеннет Мэллори и Сома Вайс еще в 1929 году более точно описали это заболевание как механические разрывы нижнего отдела пищевода (именно не изъязвления), возникающие у пациентов с повторяющимися сильными позывами на рвоту и рвотой (однократной или многократной), как правило, после чрезмерного употребления алкоголя [4, 5].

Терминологический аппарат, применяемый при СМВ. В большинстве литературных источниках СМВ терминологически чаще всего связан с определением «разрыв», нежели «дефект» [7, 9, 11, 14–18, 23]. Основоположники данного синдрома и отечественные ученые и врачи так же чаще придерживаются слова разрыв, реже — дефект. Примечательно, что в зарубежной литературе СМВ пишется как «Mallory-Weiss tear», что при дословном переводе с английского звучит крайне интересно «слеза Мэллори-Вейсса». Однако, подходу объективно и комплексно, правильное стоило бы переводить с английского как «разрыв Мэллори-Вейсса» [24, 25]. Если же опираться на словарь Ожегова, где разрыв — разорвать, -ся; место, где что-то разорвано; промежуток, образовавшийся между чем-либо [26] или на словарь Даля [27], где разрыв трактуется как закрытая травма ткани или органа или с нарушением целостности соответствующего анатомического образования, вызванная чрезмерным его растяжением, при сдавлении, ударе или связанная с развитием в нем патологического процесса, то данный термин наиболее полно и объективно подходит для описываемой нами сущности патологии СМВ [27]. Все же в зарубежной литературе «разрыв» упорно и чаще всего именуется словом tears, дословный перевод которого «слеза» [24, 25]. Однако в общеграмматическом контексте наиболее верным, лингвистически и терминологически правильным переводом является определение — «разрыв» [14, 17, 23]. Да и к тому же сам СМВ имеет второе название — РГС [1]. В описании клинического случая Мухаммадзода Р. область повреждения слизистой кардиального отдела желудка после ушивания во время оперативного вмешательства дефекта называется раной [28]. В кандидатской диссертации Литовкиной Т.Е. СМВ очень часто ассоциируется со словом — дефект, который наиболее часто формируется на правой и задней стенках ПЖП [1]. В работах же других Воронежских ученых [14–17], как мы считаем, что совершенно верно, чаще употребляется термин «разрыв». Мы считаем лингвистически правильно и созвучно с вариантом одного из официального названия СМВ-РГС !!! Код по МКБ-10. К22.6. ЖП РГС (СМВ) СМВ остро развивающийся синдром желудочного кровотечения в результате продольных разрывов слизистого и подслизистого слоев в области ПЖП (кардиального отдела), наступающий при рецидивирующей рвоте». Но и в этом определении — главная ошибка — разрывы не продольные, а вертикальные. Будучи вертикальными — безусловно они располагаются вдоль длинника ЖКТ и ПЖП. По общепринятой классификации СМВ со словом разрыв употребляют слово «трещина».

Классификация СМВ. Существует несколько классификаций СМВ как отдельного нозологического заболевания. Классификация В. Bellman (1974) [13] основана ис-

ключительно на оценке глубины разрывов и включает 3 степени: I степень: разрыв (трещина) слизистой оболочки; II степень — разрыв (трещина) слизистой и подслизистой оболочки; III степень — разрыв (трещина) до серозно-мышечного слоя. Нам бы хотелось дополнить эту классификацию четвертой, редко встречающейся степенью IV — разрыв (трещина) всей стенки на уровне ПЖП. Ш.В. Тимербулатов [21] по клинико-анатомическим признакам выделяют следующие стадии СМВ, отличающиеся от классификации, предложенной В. Bellman [13] трактовкой третьей степени: I стадия разрыв (трещина) слизистой оболочки нижней трети пищевода, ПЖП; II стадия разрыв (трещина) слизисто-подслизистого слоя; III стадия разрыв (трещина) с вовлечением циркулярного мышечного слоя, зона разрыва не спазмируется, не смыкается, когда имеется мощное кровотечение. IV стадия — разрыв всех слоев пищевода, ПЖП, что может осложниться пневмотораксом, пневмомедиастинизмом, медиастинитом (при разрыве грудного отдела) и перитонитом (при условии разрыва абдоминального отдела пищевода) [21]. Мы полностью согласны с классификацией Ш.В. Тимербулатова с соавт. [21]. Так как выделение дополнительной стадии (III стадия) мы считаем принципиально важным как с точки зрения клинико-морфологической оценки глубины повреждения стенки пищевода и желудка, так и для обоснования индивидуальных оптимальных видов и методов гемостаза. Глубина (стадия) повреждения уточняется непосредственно при проведении ЭФГДС (более точно — при ультразвуковой эндоскопии, ультразвуковом исследовании), а при компенсированном состоянии больных и соответствующих условиях — МРТ с болюсным контрастированием или КТ-эзофагографии. При ГДК, в том числе при СМВ, диагностические мероприятия направлены на установление факта и источника кровотечения, состояния гемостаза. Анализ этих факторов и дифференцированный выбор методов лечения диктуют необходимость дополнительной детализации эндоскопических критериев по классификации J.A. Forrest [29]. Представляется целесообразным (по аналогии с классификацией ГДЯ В.Ю. Подшивалова [30]) дополнение степени активности кровотечений при СМВ следующими характеристиками: 1 тип: продолжающиеся кровотечения — 1А — струйное, артериальное кровотечение из видимого источника; 1В — капиллярное, диффузное кровотечение; 1С — из-за интенсивности кровотечения источник не виден; 1Д — фиксированный сгусток с подтеканием крови из-под него. 2 тип: состоявшееся кровотечение — 2А — видимая сосудистая культия в дефекте; 2В — фиксированный сгусток в видимом дефекте без подтекания крови; 2С — сгусток, полностью закрывающий источник кровотечения; 2Д — включения гемосидерина в дне язвы. 3 тип: чистое дно язвы. Применительно к СМВ, в данной классификации, нами также сохранены понятия к интенсивности кровотечения: F1C — фиксированный сгусток (сгустки) в области дна и по краям разрыва (разрывов) с одновременным кровотечением; F1d — интенсивное кровотечение без возможности локализовать, визуализировать источник кровотечения (неконтролируемое кровотечение). В определении F1d типа кровотечения подчеркнуты и его отличие от F1a типа и низкая вероятность эндоскопического гемостаза. Выделен тип F3a — чистое дно и края разрыва с элементами грануляций. При отсутствии таких эндоскопичес-

ких данных (F3в) и тенденции к заживлению разрывов, когда края, дно разрывов с бледно-сероватым оттенком, слабо выраженной грануляцией, регенерация в таких случаях протекает по типу длительно незаживающих ран и при отсутствии целенаправленной терапии они могут трансформировать в хронические язвы. Наши личные клинические наблюдения показывают, что стабильность гемостаза и опасность рецидива кровотечения зависят от диаметра сосудов по краям разрывов — чем крупнее сосуд (> 1 мм), тем вероятнее опасность повторения кровотечения. Кроме того, риск повторного кровотечения велик при свежем рыхлом кровяном сгустке, а также при больших (> 5 см) и множественных разрывах. Таких же взглядов придерживаются другие исследователи [21, 22]. Клинико-эндоскопические сопоставления показывают, что интенсивность кровотечения во многом зависит от стадии СМВ и наиболее активные формы кровотечения (F1a, F1c, F1d) выявляются при II и III стадиях СМВ. При эндоскопической картине остановившегося кровотечения (F2a, F2b, F2c) или при эндоскопическом надежном гемостазе, больные были госпитализированы в палаты интенсивной терапии для проведения инфузионно-трансфузионной терапии. В зарубежной же литературе РГС классифицируется параллельно с классификацией Форрест [29].

Выявленные особенности морфологического строения ПЖП являются основными предрасполагающими топографо-анатомическими факторами риска образования разрывов с более частой локализацией в определенных секторах ЖКТ и позволяют сделать нам следующие **выводы**: 1. Наиболее часто разрывы слизистой оболочки и слизисто-подслизистого футляра происходят в правом и заднем секторах, значительно реже — в левом и еще реже — в переднем секторе. 2. Особенности массива и морфологической структуры различных слоев стенки ПЖП и постоянство структуры во фронтальной предрасполагают к образованию разрывов именно в вертикальном направлении. 3. Модель, построенная на основе статистически достоверных морфологических и топографо-анатомических данных ПЖП, была проверена путем анализа собственных клинических наблюдений с четкой локализацией как стороны возникаемого разрыва, так и детализации пространственного расположения линии разрыва при СМВ (верхнее и нижнее место разрыва).

Литература

1. Литовкина, Т. Е. Использование комбинированных эндоскопических инфузий в лечении разрывно-геморрагического синдрома (Меллори-Вейсса) : специальность 14.01.17 «Хирургия» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Литовкина Татьяна Евгеньевна ; ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова. — Воронеж, 2020. — С.108. — Текст : непосредственный.
2. Малеев, Ю. В. Морфологические предпосылки развития синдрома Меллори-Вейсса / Ю. В. Малеев, Т. Е. Литовкина. — Текст : электронный // Однораловские морфологические чтения : сборник научных трудов, посвященный 120-летию со дня рождения профессора Н. И. Одноралова и 100-летию Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2018. — С. 161-164. — URL : <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32622786> (дата обращения: 06.09.2022).

3. Малеев, Ю. В. Этиология и клинические аспекты разрывно-геморрагического синдрома / Ю. В. Малеев, Т. Е. Литовкина. — Текст : электронный // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета. Гродно, 28 сент. 2018 / ред. В. А. Снежицкий [и др.] ; Гродненский государственный медицинский университет. — Гродно, 2018. — С. 521-524. — URL : <http://elib.grsmu.by/handle/files/10045?show=full> (дата обращения: 06.09.2022).
4. Mallory, K. Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting / K. Mallory, S. Weiss, K. Malloryю — <https://doi.org/10.1056/NEJM195312102492401>. — Text : electronic // Am. J. Med. Sci. — 1929. — 178 : 506-515.
5. Mallory, K. Lesions of the cardiac orifice of the stomach produced by vomiting / K. Mallory, S. Weiss. — Text : visual // J. A. M. A. 1932 ; 98 ; 1353-1355.
6. Малеев, Ю. В. Хирургическая анатомия пищеводно-желудочного перехода в аспекте развития синдрома Меллори-Вейсса / Ю. В. Малеев, Е. Ф. Чередников, Т. Е. Литовкина. — Текст : электронный // Весенние анатомические чтения : сборник статей научно-практической конференции, посвященной памяти доцента М. А. Колесова / Гродненский государственный медицинский университет. — Гродно, 2016. — С. 138-144. — URL : <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46118766> (дата обращения: 06.09.2022).
7. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) / Е. Ф. Чередников, Ю. В. Малеев, А. В. Черных [и др.]. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2016. — Т. 5, № 1. — С. 86-98.
8. Малеев, Ю. В. Топографо-анатомические особенности эзофагокардиального отдела пищеварительного тракта / Ю. В. Малеев, А. Р. Баткаев. — Текст : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2005. — Т. 4, №3. — С. 133-146.
9. Новый подход к механизму образования разрывов при синдроме Меллори-Вейсса / Е. Ф. Чередников, Ю. В. Малеев, А. Р. Баткаев [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Воронежского государственного университета. Серия : Химия. Биология. Фармация. — 2005. — № 1. — С. 156-165.
10. Малеев, Ю. В. Биомеханика возникновения разрывов при синдроме Меллори-Вейсса / Ю. В. Малеев, А. Р. Баткаев. — Текст: непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2005. —Т. 4, № 3. — С. 147-156.
11. Топографо-анатомические предпосылки развития синдрома Меллори-Вейсса / Е. Ф. Чередников, А. В. Черных, Ю. В. Малеев [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2015. — № S2. — С. 153-154.
12. Особенности локализации разрывов при синдроме Меллори-Вейсса / Е. Ф. Чередников, Ю. В. Малеев, Т. Е. Литовкина, А. Р. Баткаев. — Текст : непосредственный // Достижения и инновации в современной морфологии : сборник трудов научно-практической конференции с международным участием, посвященный 115-летию со дня рождения академика Д. М. Голуба. Минск, 30 сент. 2016 г. : в 2 томах / Белорусский государственный медицинский университет; под ред. П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель. — Минск : БГМУ, 2016. — Т. 2. — С. 212-215.
13. Bellman, B. On the etiology and pathogenesis of Mallory-Weiss syndrome / B. Bellman, B. Wohlgemuth. — Text : visual // Surgery (Moscow). — 1974. — 2 : 14-19.
14. The Use of the Hemostatic Agent Zhelplastan in Combination with a Granulated Sorbent in the Treatment of Patients with Mallory-Weiss Syndrome / E. F. Cherednikov, I. S. Yuzefovich, Yu. V. Maleev [et al.]. — [https://doi.org/doi:10.21103/Article11\(2\)_OA7](https://doi.org/doi:10.21103/Article11(2)_OA7). — Text : electronic // International Journal of Biomedicine. — 2021. — 11 (2) : 160-163.

15. Баткаев, А. Р. Комплексное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутриспросветной эндоскопии (экспериментально–клиническое исследование) : специальность 14.01.17 «Хирургия» : дис. на соиск. уч. степ. д–ра мед. наук / Баткаев Альберт Рястямович ; Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2010. — 220 с. — Текст : непосредственный.
16. Чередников, Е. Е. Лечение больных с разрывногеморрагическим синдромом Меллори-Вейсса в специализированном центре : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Чередников Евгений Евгеньевич ; Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2011. — 24с. — Место защиты : Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. — Текст : непосредственный.
17. Диплом РАЕН № 324 на открытие. Закономерность развития разрывно-геморрагического синдрома у человека (синдрома Меллори-Вейсса). № А-410 ; заявл. 17.07.06 ; опубл. 25.01.07. / Е. Ф. Чередников, Ю. В. Малеев, А. Р. Баткаев [и др.]. ; Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. — Текст : непосредственный.
18. Мирошников, Б. И. Синдром Меллори–Вейсса : учебное пособие / Б. И. Мирошников, А. К. Рассказов ; Петербургский педиатрический медицинский институт. — Санкт-Петербург : [б. и.],1994. — 82 с. — Текст : непосредственный.
19. Todd, G. J. Mallory–Weiss syndrome. A changing clinical picture / G. J. Todd, B. A. Zikria. — Text : visual // Ann. Surg. — 1977. — Vol. 146. — P. 146–148.
20. Atkinson, M. Mucosal tears of the eosophagogastric junction / M. Atkinson, M. B. Botrill, A. T. Edwards. — Text : visual // GUT. — 1961. — Vol. 2. — P. 1 – 11.
21. Тимербулатов, Ш. В. Диагностика и лечебная тактика при синдромах внутриполостной гипертензии в абдоминальной хирургии (клиникоэкспериментальное исследование): специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Тимербулатов Шамиль Вилевич ; Башкирский государственный медицинский университет. — Уфа, 2013. — 48с. — Место защиты : Башкирский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
22. Тимербулатов, Ш. В. Хирургическая тактика при синдроме Мэллори-Вейсса / Ш. В. Тимербулатов, Р. Б. Сагитов, Р. А. Ямалов. — Текст : непосредственный // Вестник национального медицинского хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2010. — № 5. — С. 39-43.
23. Современные взгляды на диагностику, лечение и профилактику разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) / Е. Ф. Чередников, Ю. В. Малеев, А. В. Черных [и др.]. — DOI 10.12737/23866. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2016. — Т. 23, №4. — С. 161-172.
24. Rich, K. Overview of Mallory-Weiss syndrome / K. Rich. — <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2018.04.001>. — Text : electronic // J. Vasc. Nurs. — 2018. — 36 (2) : 91-93.
25. Rawla P., Devasahayam J. Mallory Weiss Syndrome. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30855778.
26. Ожегов, С. И. Толковый словарь русского языка : 80000 слов и фразеологических выражений / С. И. Ожегов, Н. Ю. Шведова. — 4-е изд., доп.- Москва : Азбуковник, 1999. — 943 с. — ISBN 5-89285-003-X. — Текст : непосредственный.
27. Даль, В. И. Толковый словарь живого великорусского языка: [в 4 ч. в 21 вып.] / В. И. Даль. — Москва : в тип. А. Семена, 1863 — 1866. — Ч.1. А-З, 1863. [2], LIV, 628 с.; Ч.2 И. — О, 1865. [2],629-1352, [35] с.; Ч. 3 [П.]. 1865. [2], 508 с.; Ч.4. Р-V. 1866. [2], 4, [12], II с. — Текст : непосредственный.

28. Мухаммадзода, Р. Комплексное лечение больных с синдромом Маллори-Вейсса / Р. Мухаммадзода, Т. Г. Гульмурадов. — Текст : непосредственный // Вестник Авиценны. — 2014. — Т.59, №2. — С.56-61.
29. Forrest, J. A. Endoscopy in gastrointestinal bleeding / J. A. Forrest, N. D. Finlayson, D. J. Shearman. — [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91770-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91770-x). — Text : electronic // Lancet. — 1974. — 2 (7877) : 394-397.
30. Подшивалов, В. Ю. Эндоскопическая диагностика и лечение кровоточащих и перфоративных гастродуоденальных язв : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореф. дис на соиск.уч. степ. д-ра. мед. наук / Подшивалов Виктор Юрьевич ; Челябинская государственная медицинская академия. — Челябинск, 2006. — 27 с. — Место защиты : Челябинская государственная медицинская академия. — Текст : непосредственный.

Малеев Юрий Валентинович (контактное лицо) — доктор медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. yvmaleev21@yandex.ru

Г.Г.Мейрамов¹, В.И.Корчин², Т.Я. Корчина², А.Ж. Шайбек¹, О.Л.Коваленко¹,
А.Г. Мейрамова³, Г.О. Жузбаева¹

¹Карагандинский Университет им. Е.А.Букетова; ²Ханты-Мансийская
государственная медицинская академия, Россия; ³Карагандинский университет
«Болашак»

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КУЛЬТУРЫ ИЗОЛИРОВАННЫХ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ И ГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Метод культуры изолированных панкреатических островков (ОПЖ) имеет два решающих преимущества по сравнению с опытами на животных, а именно: 1) можно исследовать характер прямого влияния исследуемых веществ на клетки тканей; 2) имеется возможность изучать влияние точно заданных концентраций исследуемых веществ на клетки исследуемой ткани. В работе представлены результаты применения изолированных ОПЖ для изучения характера прямого воздействия изучаемых веществ на χ -клетки с помощью нескольких гистологических и гистохимических методик, дополняющих друг друга. Авторами показано, что каждый из нескольких методов обладает определенными очевидными преимуществами перед другими относительно возможностей оценки состояния гистоструктуры ОПЖ, чувствительности метода и содержания инсулина в χ -клетках. Выявлены также преимущества технического характера отдельных гистохимических методов при работе с ОПЖ. При получении, очистке и отборе ОПЖ авторами на основании своего опыта установлено, что окончательный отбор материала лучше производить мануально, путем ручного отбора островков при визуальном микроскопическом контроле. В процессе заливки ОПЖ в парафиновые блоки авторы предлагают технологию заливки, обеспечивающую равномерное распределение ОПЖ в процессе заливки в парафиновом блоке по его вертикали, предупреждающую их оседание на дно в виде одного-двух слоев.

Ключевые слова: панкреатические островки, χ -клетки, гистологические и гистохимические методы окраски.

Введение

Исследование состояния гистоструктуры панкреатических островков и содержания инсулина в χ -клетках в опытах на модели животных позволили получить большой объем данных о механизмах развития сахарного диабета и о возможностях его предотвращения. Между тем данная модель, несмотря на наличие положительных сторон, имеет два очевидных недостатка: 1) при изучении действия тех или иных веществ на инсулиногенную функцию χ -клеток невозможно точно определить, какая концентрация исследуемого вещества, введенного в организм различными способами, достигает χ -клеток и действует на них; 2) нельзя также быть уверенным в том, что введенное вещество является причиной возможных изменений χ -клеток, а не продукт его метаболизации. Этих недостатков лишена модель культуры изолированных панкреатических островков, а именно: 1) она позволя-

ет задать строго определенную концентрацию исследуемого вещества, введенного в питательную среду; 2) оценивается прямое влияние исследуемого вещества на χ -клетки. В 1967 г. R. Lacy и M. Kostianovsky [1] впервые получили культуру изолированных панкреатических островков с помощью фермента коллагеназы, расщепляющей коллагеновые волокна с последующим получением суспензии изолированных панкреатических островков.

Цель исследования

Использование модели культуры изолированных панкреатических островков в сочетании с гистологическими и гистохимическими методами окраски инсулина в χ -клетках.

Материал и методы

Опыты проведены на неонатальных крысятах 4–5-дневного возраста линии LEWIS, предоставленные Институтом Диабета «Герхардт Катч» (ФРГ) и линии Вистар. Для изоляции использована коллагеназа фирм «Boehringer Mannheim» (ФРГ) и «SERVA» (ФРГ). Изоляцию панкреатических островков проводили по методике R. Lacy и M. Kostianovsky [1], усовершенствованной сотрудниками Института Диабета и адаптированной нами к применению высокоспецифичных методов окраски инсулина в χ -клетках.

Методика изоляции. Поджелудочные железы неонатальных крысят помещали во флакон с притертой пробкой, добавляли 2 %-ный раствор коллагеназы, приготовленный на растворе Хенкса при рН 7,33–7,39 и встряхивали 3 мин на водяной бане при температуре +37 °С. Затем, после оседания крупных фрагментов ткани железы, не подвергшейся дезагрегации (около 25–30 с), отсасывали раствор Хенкса, содержащий изолированные островки вместе с обрывками экзокринной ткани и помещали его в колбу с охлажденной свежей порцией раствора Хенкса. Оставшуюся в осадке ткань поджелудочной железы вновь заливали теплым раствором коллагеназы и дезагрегацию повторяли еще 2 раза по 3 мин. Накопившийся материал четырежды промывали в свежих порциях раствора Hanks и центрифугировали в течение 2 мин при 400 об/мин, после чего разделяли в градиенте плотности декстрана («SERVA», ФРГ) или фиколла («Pharmacia Fine Chemicals», Швеция). Островки при этом располагались на уровне, соответствующем плотности раствора, равном 1,060–1,065, откуда их извлекали и 4 раза промывали в холодном растворе Хенкса. Окончательный отбор островков проводили вручную под стереомикроскопом, после чего их повторно промывали в растворе Хенкса.

Процедура отбора и очистки считалась завершенной после того, как под микроскопом обнаруживались только очищенные островки без примесей в виде групп клеток экзокринной ткани и обрывков соединительнотканых волокон. Для оценки состояния ОПЖ и содержания в χ -клетках инсулина изолированные островки после предварительного культивирования в питательной среде RPMI-1640 («SERVA», ФРГ) с добавлением 5 %-ной эмбриональной сыворотки и 5,5 мМ глюкозы фиксировали 45–60 мин. в жидкости Буэна, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали

альдегид-фуксином [2] (Avocado Chemical Company, США), а также на инсулин с помощью высоко-специфичного люминесцентного псевдоизоцианинового метода («SERVA», ФРГ) [3–5], а также высокоспецифичного в отношении инсулина метода с применением реактива «Виктория 4R» (диметилнафтилметан, цв. индекс 42563, «FERAK» ФРГ, «MERCCK», ФРГ) в комплексе с флоксином, фосфорвольфрамовой кислотой и светлым зеленым по методу F. Wohlrab и соавторов [6] в нашей модификации [7]. Гранулы инсулина в цитоплазме χ -клеток окрашиваются в темно-синий цвет. Метод является строго специфичным в отношении выявления инсулина.

Содержание инсулина в χ -клетках определяли путем количественной оценки интенсивности флюоресценции или светопоглощения в окрашенных на инсулин препаратах, которые исследовали в светооптическом и люминесцентном микроскопе при длине волны возбуждающего света, равной 350–370 нм. Содержание инсулина в χ -клетках определяли фотометрически в относительных единицах [8].

Обнаруженные в препаратах островки были подразделены на 2 группы: 1) неповрежденные; поврежденные со сниженным содержанием инсулина. Их количество подсчитывалось и выражалось в процентном отношении к общему числу ОПЖ.

Иммуногистохимическое выявление инсулина в χ -клетках проводили с помощью строго специфичных в отношении инсулина антител иммуно-гистохимическим методом. Для исследования использованы стандартные наборы антител производства фирмы «ДАКО» (Дания). Окрашенный этим методом инсулин в χ -клетках приобретает темно-коричневый цвет.

Из всех известных методов выявления инсулина наиболее чувствительными являются люминесцентные методы, позволяющие выявлять ничтожные количества гормона. Известно, что и их помощью выявляются различные металлы, содержание которых не превышает 10^{-7} – 10^{-8} . Для люминесцентного выявления инсулина нами был использован высокочувствительный и строго специфичный псевдоизоцианиновый люминесцентный метод по Т.Н. Schiebler и S. Schiessler [3], Coalson [4] в нашей модификации [5]. Гистохимическая псевдоизоцианиновая реакция основана на взаимодействии в χ -клетках N,N-диэтилпсевдоизоцианина хлорида с А-цепью молекулы инсулина. Образующийся комплекс люми нецирует ярко-красным светом при исследовании в ультрафиолетовых лучах люминесцентного микроскопа при длине волны возбуждающего света, равной 350–370 нм. С этой целью использован свето фильтр УФС-1. В отраженном ультрафиолетовом свете χ -клетки, окрашенные псевдоизоцианином, ярко люминесцируют оранжевым цветом на фоне неокрашенной темной экзокринной ткани.

Для количественной оценки содержания депонированного инсулина в χ -клетках окрашенных псевдоизоцианином и иммуногистохимическим методом препаратов использовали измерение интенсивности свечения или степени светопоглощения, для чего использовали микрофлюориметрический комплекс [8] на базе ФЭУ-31, совмещенного через микрофотонасадку с люминесцентным или светооп-

тическим микроскопом (рис. 1). Оценка содержания инсулина в панкреатических островках проводилась в относительных единицах (о.е.) по величине показателя флюоресценции K и показателя светопоглощения K_2 , определенных по формулам: $K = \Phi_1/\Phi_2$, где Φ_1 — величина фототока, возникшего при возбуждении люминесценции флюоресцирующим инсулином в χ -клетках (в мкА) и Φ_2 — величина фототока, возникшего при возбуждении слабой люминесценции в экзокринной ткани. Расчет содержания инсулина производился на основе прямой зависимости: чем интенсивнее флюоресценция — тем больше света пропускается на фотометр и тем выше содержание инсулина. При использовании альдегидфуксинового метода, наоборот, оценивали по формуле с обратной зависимостью ($K_2 = A_2/A_1$, где A_1 — интенсивное светопоглощение χ -клетками, содержащими инсулин и A_2 — слабое светопоглощение клетками экзокринной ткани, не содержащими инсулин). То есть, чем плотнее окраска — тем больше света поглощается фотометром, соответственно тем меньше величина фототока и тем выше содержание инсулина. Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с использованием t -критерия Стьюдента.

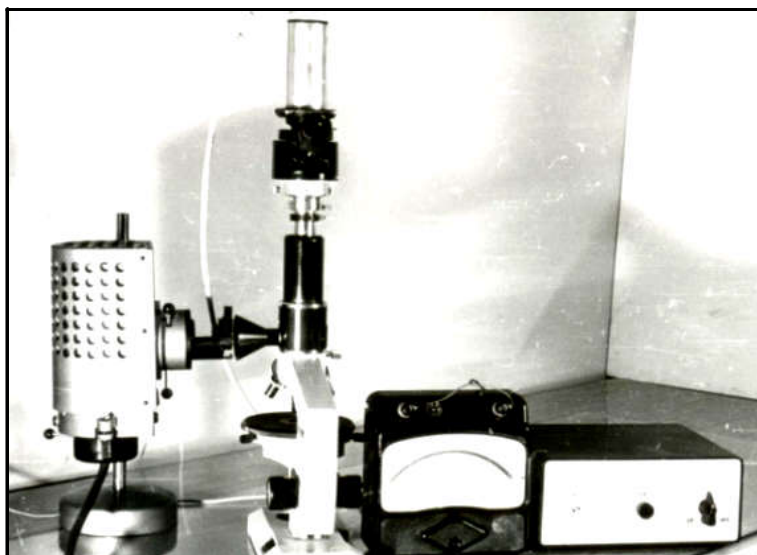


Рис. 1. Гистофлюориметрический комплекс для количественной оценки содержания инсулина и цинка в χ -клетках. Состав комплекса: ультрафиолетовая лампа, микроскоп, микроамперметр, блок питания, фотоэлектронный умножитель ФЭУ-31, микрофотонасадка со встроенной авторегулируемой диафрагмой, запирающей в поле зрения центральную часть островков, содержащую χ -клетки (Мейрамов Г.Г., Тусупбекова Г.Т., Мейрамова Р.Г., Проблемы эндокринологии, г.Москва, 1987, т.33, №6, С.49-51; Предпатент №18352 от 18.01. 2007. на изобретение «Способ количественной оценки содержания инсулина в χ -клетках панкреатических островков в эксперименте», выданный Министерством юстиции Казахстана)

Результаты и обсуждение

Анализ процедуры отбора островков при подготовке суспензии к фиксации дал следующие результаты. Разделение в градиенте плотности и последующий отбор островков для фиксации выявил наличие $10,4 \pm 3,6$ % с внешними призна-

ками повреждений, тогда как мануальный отбор под стереомикроскопом позволил снизить их количество до $2,4 \pm 0,6$ %, т.е. практически исключить их попадание в исследуемый материал, снизив, таким образом возможность ошибочной оценки при изучении влияния того или иного вещества на состояние гистоструктуры панкреатических островков.

Результаты окраски срезов островков позволили выявить следующую картину. В окрашенных альдегидфуксином препаратах ткани поджелудочной железы интактных животных насыщенная фиолетовая окраска свидетельствует о наличии значительных количеств депонированной формы инсулина в цитоплазме χ -клеток соответственно наблюдаемой при исследовании панкреатических островков на модели культуры ткани поджелудочной железы (рис.2.1. 2.8). В островках, инкубированных в течение 15 мин в питательной среде, содержащей 3,5 мг/мл (30 мг/100 мл) раствора дитизона, наблюдались островки, подвергшиеся значительным изменениям: в поле зрения выявлены островки 85–95 % площади которых на срезах подверглась некрозу и деструкции; инсулин в χ -клетках практически отсутствовал. Подобная картина обнаружена нами в 94 % островков. Аналогичная картина выявлена при исследовании окрашенных иммуногистохимическим, псевдоизоцианиновым и Виктория-4 методами (табл. 1).

Таблица 1

Количественная оценка содержания депонированного инсулина в β -клетках (в относительных единицах, о.е.) при использовании различных гистохимических методов его окраски

№	Методы окраски инсулина в β -клетках	Содержание инсулина (о.е.) в β -клетках интактных островков	Качество оценки состояния гистоструктуры островков
1	Альдегидфуксин	$1,92 \pm 0,08$ $n = 18$	высокое качество; метод пригоден для детального описания состояния гистоструктуры; в отличие от других методов позволяет качественно исследовать гистотопографию локализации инсулина
2	Диэтилпсевдоизоцианин хлорид	$2,06 \pm 0,03$ $n = 20$	среднее качество оценки состояния гистоструктуры; метод выявляет лишь явные гистологические изменения; это наиболее высокочувствительный и высокоточный метод количественной оценки содержания инсулина
3	Диметилнафтилметан (Victoria 4R)	$1,94 \pm 0,12$ $n = 24$	высокое качество; метод пригоден для детального описания состояния гистоструктуры
4	Иммуногистохимический метод	$1,90 \pm 0,09$ $n = 31$	среднее качество; метод выявляет лишь явные гистологические изменения

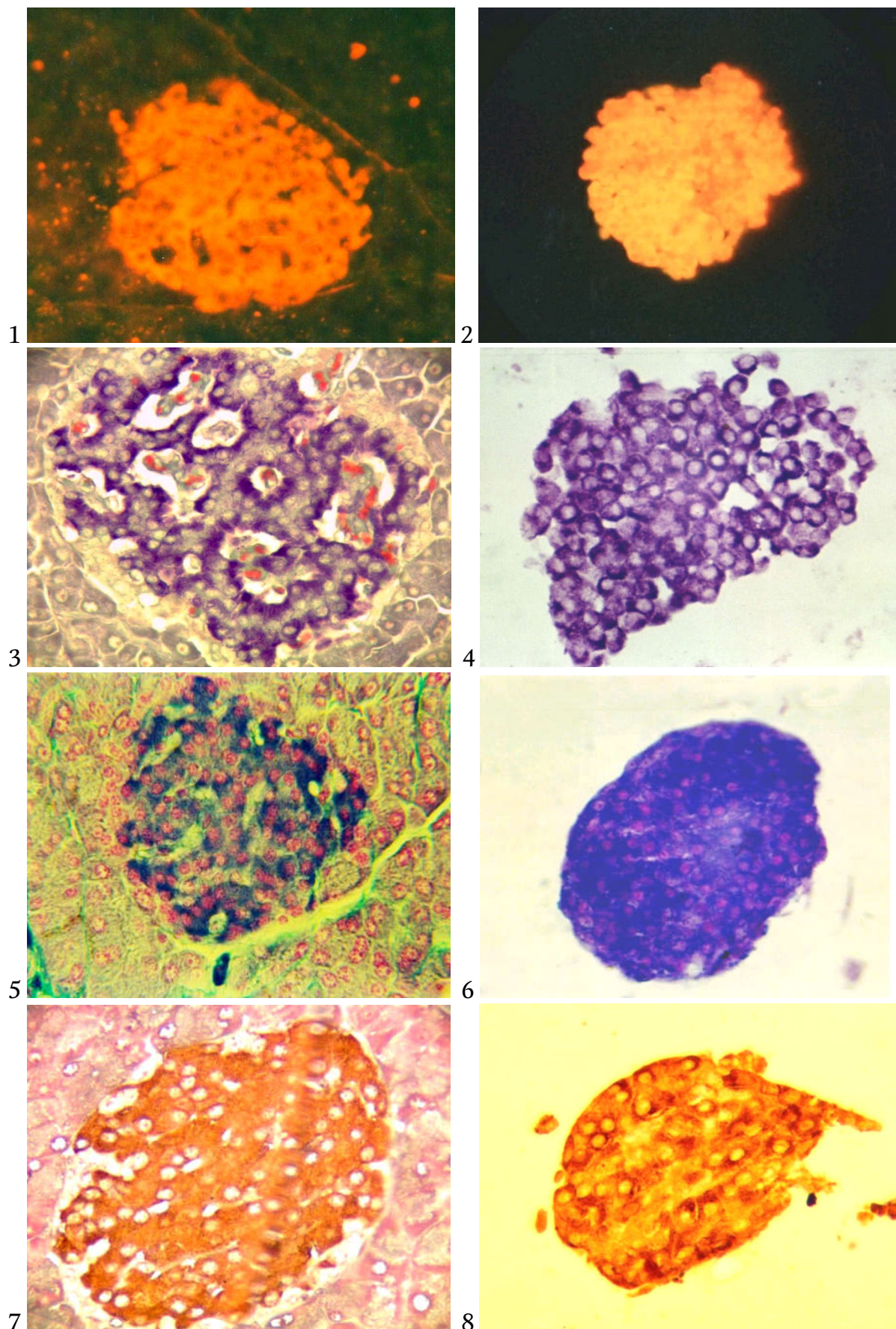


Рис. 2. Гистоструктура и содержание инсулина в β -клетках ткани поджелудочной железы и изолированных панкреатических островков в норме и при повреждении их дитизином:

- 2.1. Интактный панкреатический островок в ткани поджелудочной железы. Окраска диэтилпсевдоизоцианином. Ярко-красная флюоресценция А-цепи инсулина; ≈ 140 .
- 2.2. Изолированный панкреатический островок в ткани поджелудочной железы. Окраска диэтилпсевдоизоцианином. Ярко-красная флюоресценция А-цепи инсулина; ≈ 140 .
- 2.3. Панкреатический островок интактного кролика. Окраска альдегидфуксином. В фиолетовый цвет окрашен инсулин; максимальная концентрация гормона в в-клетках в местах контакта со стенкой кровеносных капилляров; ≈ 280 .
- 2.4. Панкреатический островок интактной крысы. Окраска альдегидфуксином. В фиолетовый цвет окрашен инсулин; гистоструктура без изменений; ≈ 280 .
- 2.5. Панкреатический островок интактной крысы. Окраска реактивом Виктория 4R. В темно-синий цвет окрашен инсулин; в розовый цвет по периферии — А-клетки; ≈ 280 .
- 2.6. Изолированный интактный панкреатический островок. Окраска реактивом Виктория 4R. В темно-синий цвет окрашен инсулин; ≈ 280
- 2.7. Панкреатический островок интактной крысы. Окраска иммуногистохимическим методом. В коричневый цвет окрашен инсулин. Гистоструктура без изменений; ≈ 280 .
- 2.8. Изолированный интактный панкреатический островок. Окраска иммуногистохимическим методом. В коричневый цвет окрашен инсулин. Гистоструктура без изменений; ≈ 280 .

Особенности подготовки культуры изолированных панкреатических островков к приготовлению гистологических срезов. Исследование состояния гистоструктуры панкреатических островков с использованием модели культуры изолированных панкреатических островков предъявляет несколько иные условия при подготовке суспензии фиксированных изолированных панкреатических островков. Особенности эти следующие:

1. Отбор изолированных островков. Необходимо помнить о том, что даже при самой щадящей процедуре изоляции островков, не предусматривающей предварительное иссечение ткани поджелудочной железы, около 10 % полученного пула имеют те или иные механические повреждения. В случае применения градиента плотности (декстран, фиколл), используемого при необходимости получения большого количества островков (для экспериментальной трансплантации) какое-то их количество попадает в общее число подготавливаемого материала. Нами был применен ручной метод визуального отбора островков из полученной суспензии при небольших увеличениях микроскопа, что позволило практически исключить попадание поврежденных островков и примесей в исследуемый материал.
2. При заливке изолированных островков в парафин необходимо принять меры к тому, чтобы островки распределились по возможности равномерно по вертикали блока, избегая возможности оседания их на дно в виде одного-двух тонких слоев. Из использованных нами нескольких способов лучшие результаты дает следующий метод: отмытые в растворе Хенкса островки помещаются в пробирку для оседания на 15–30 мин, после чего осторожно набирают в шприц объемом 2 мл, содержащий 1–1,5 мл питательной среды 199; опускают вертикально иглу шприца в емкость, содержащую нагретый парафин, не доходя до дна 0,4–0,5 см; далее, постепенно поднимая вертикально вверх шприц, медленно выпускают взвесь островков, заканчивая процесс

не доходя 0,5 см до поверхности; наиболее приемлемая высота парафинового блока — 1,5 см. В течение всего времени введения суспензии островков в пробирку она должна находиться на водяной бане при температуре +56 °С и только по окончании данной процедуры пробирка извлекается с тем, чтобы парафин затвердел.

3. После фиксации в жидкости Буэна изолированные островки не подвергаются, в отличие от кусочков ткани поджелудочной железы, обезвоживанию в спиртах возрастающей крепости.
4. В отличие от ткани поджелудочной железы, образцы которой должны фиксироваться в жидкости Буэна в течение 24 ч, для фиксации изолированных островков требуется 30–45 мин.
5. Депарафинизация срезов в ксилоле требует сокращенного времени — не более 10 с в каждой из двух порций ксилола.
6. При приготовлении срезов необходимо менять лезвия после получения 50–60 срезов, так как фиксированные островки менее прочно закреплены в парафине, как это имеет место при работе с тканью железы и могут поэтому выпадать из парафина. Необходимо при окраске гистохимическими методами выявления инсулина строго следить за тем, чтобы при приготовлении срезы контрольных и опытных животных имели одинаковую толщину. Разница в 1 мкм может исказить на 15–20 % результаты определения содержания инсулина в пользу более толстых срезов.

Учитывая определенные сложности, касающиеся поиска методик гистологического контроля состояния изолированных островков, адаптированных к методике культуры ткани ниже авторами приводятся детальные прописи фиксации и проводки ткани поджелудочной железы и методики окраски срезов островков на инсулин.

Методика окраски ткани поджелудочной железы альдегидфуксином Гомори в нашей модификации:

1) ксилол — 5 мин; 2) ксилол № 2 — 5 мин; 3) ксилол № 3 — 5 мин; 4) абс. спирт 100° № 1 — 5 мин; 5) абс. спирт № 2 — 5 мин; 6) спирт 80° — 5 мин; 7) водопр. вода — 5 мин; 8) окислитель — 2 мин; 9) 2 % раствор щавелевой кислоты до обесцвечивания; 10) дист. вода — 5 мин; 11) альдегидфуксин («MERCK», ФРГ; «SERVA», ФРГ) — 5–7 мин; 12) 70° подкисленный спирт 1 — дифференцировать; 13) 70° подкисленный спирт № 2 — дифференцировать; 14) смесь Хальми — 1 мин; дист. вода — 5 мин; 16) дист. вода 2 — 5 мин; 17) абс. спирт № 3 — 5 мин; 18) абс. спирт — 4–5 мин; 19) ксилол — 5 мин; 20) ксилол 2 — 5 мин; 21) заключение в бальзам. Результат: инсулин в χ -клетках окрашивается в фиолетовый цвет А-клетки в желтый цвет (рис. 2.3, 2.4).

Методика окраски ткани поджелудочной железы диэтилпсевдоизоцианином по Coalson:

1) ксилол № 1 — 5 мин; 2) ксилол № 2 — 5 мин; 3) ксилол № 3 — 5 мин; 4) абс. спирт 100° № 1 — 5 мин; 5) спирт 90° — 5 мин; 6) спирт 80° — 5 мин;

7) водопр. вода — 5 мин; 8) окислитель — 2 мин; 9) 2 % раствор щавелевой кислоты — до обесцвечивания; 10) дист. вода — 5 мин; 11) 0,4 % водный раствор псевдоизоцианина (производства фирмы «SERVA», ФРГ) — 15–20 мин; 12) 70° подкисленный спирт 1 — дифференцировать; 13) сполоснуть в 2-х порциях дист. воды и оставить в холодильнике на 2 ч; 14) люминесцентная микроскопия (длина волны возбуждающего света 360–370 нм; желтый возбуждающий светофильтр на выходе из лампы; запирающий желтый фильтр на окуляре). Результат: инсулин в клетках флюоресцирует ярко-красным светом (рис. 2.1, 2.2).

Методика окраски ткани поджелудочной железы реактивом «Victoria 4R» (диметил-нафтилметан, цв. индекс 42563).

Растворы:

1. Протравливающий раствор: охлажденная жидкость Буэна (100 мл) + алюмохром (3–4 г).
2. Окислитель: 0,3 % раствор $KMnO_4$ (50 мл) + 0,3 % раствор серной кислоты.
3. Раствор «Victoria Blue»: 96° спирт + реактив «Victoria 4R» (1 г).
4. Красящий раствор: раствор «Victoria Blue» (25 мл) + 96° спирт (100 мл) + глицерин (300 мл) + 1 % ледяная уксусная кислота (25 мл). Наилучшие результаты получены на 10–20 дни после приготвления раствора.

Процедуры:

1) фиксация поджелудочной железы в жидкости Буэна 24–48 ч; промыть в 70° спирте; 2) заливка в парафин; 3) приготовить срезы толщиной 5 мкм; 4) парафиновые срезы поместить ненадолго в воду и затем в протравливающий раствор на 24–72 ч при +37 °С; 5) промыть срезы в проточной воде до обесцвечивания; 6) окислитель — 3–5 мин; 7) хорошо промыть в воде; 8) промыть в 2–5 % растворе бисульфита натрия 1 мин; 9) хорошо промыть в воде; 10) 70° спирт — 1 мин; 11) окраска красящим раствором 45 мин — 24 при комнатной температуре, χ -клетки окрашиваются в синий цвет; 12) промыть в воде; 13) дифференцировать в 70° спирте до обесцвечивания других типов клеток; 14) промыть в дистиллированной воде 1 мин; 15) окраска 0,5 % раствором флоксина 30–120 с; 16) промыть в дистиллированной воде 1 мин; 17) 5 % раствор фосфорвольфрамовой кислоты — 1–2 мин; 18) промыть в проточной воде 1–2 мин до возвращения красной окраски флоксина; промыть в дистиллированной воде; 20) окраска водным 0,5 % раствором «Светлого зеленого» 1–2 мин; 21) дегидратация 2 раза в 96° спирте, просветление в ксилоле и заливка в бальзам.

Результат

Гранулы инсулина в χ -клетках окрашены в синий цвет. А-клеток — в красный. Ядра красного цвета, экзокринная ткань-пурпурно-розового, коллагеновые волокна — зеленого цвета, эластические волокна — синего цвета (рис.2.5 и 2.6).

Иммуногистохимический метод окраски инсулина в χ -клетках. Для окраски используются готовые стандартные наборы реактивов, выпускаемые зарубежными производственными объединениями, в которых количество процедур окраски сведено к минимуму и не требует высокой квалификации сотрудника. По стоимости окраски одного препарата метод существенно дороже описанных выше методик и

несопоставим с альдегидфуксиновым методом и методом «Victoria 4R», значительно превосходящими иммуногистохимический метод по возможности оценки состояния гистоструктуры панкреатических островков и экзокринной ткани. Комплекс инсулин–антитело окрашивается в насыщенный коричневый цвет (рис. 2.7, 2.8).

Выводы

1. Авторами усовершенствованы: методы технология заливки изолированных панкреатических островков, обеспечивающая их равномерное распределение по вертикали парафи нового блока.
2. Установлены оптимальные сроки фиксации изолированных островков (45–60 мин.), обеспечивающие хорошее качество фиксации. Установлено, что ручной отбор изолированных коллагеназой панкреатических островков с визуальным контролем обеспечивает сведение к минимуму возможности попадания для исследования поврежденных островков.
3. Высокоспецифичные гистохимические методы окраски инсулина в χ -клетках адаптированы к окраске срезов изолированных островков с получением качественных результатов (иммуногистохимический, псевдоизоцианиновый, Виктория-4 и альдегидфуксиновый). Нами не выявлена визуальная разница при окраске всеми методами изолированных островков между материалом животных линий LEWIS и Вистар.
4. Для получения развернутых данных о состоянии гистоструктуры и оценки содержания инсулина в χ -клетках целесообразно использовать минимум два гистохимических метода: альдегидфуксинового или Виктория-4R и люминесцентного псевдоизоцианинового метода.

Литература

1. Lacy, R. E. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rats pancreas / R. E. Lacy, M. Kostianovsky. — Text : visual // *Diabetes*. — 1967. — Vol. 16, No. 1. — P. 35–39.
2. Kvistberg, D. Staining of Insulin with Aldehyde fuchsin / D. Kvistberg, G. Lester, A. Lasarov. — Text : visual // *Journal Histochem. and Cytochem.* — 1966. — Vol. 14. — P. 609–611.
3. Schiebler, T. H. Uberden Nachweis von Insulin mitden metachromatisch reagierenden Pseudoisocyaninen / T. H. Schiebler, Schiessler. — Text : visual // *Histochemie*. — 1959. — Vol. 1. — P. 445–465.
4. Coalson, R. E. Pseudoisocyanin staining of insulin and specificity of empirical islet cell stain / R. E. Coalson. — Text : visual // *Stain. Technol.* — 1966. — No. 2. — P. 121–129.
5. Meyramov, G. G. Fluorescent Histochemical method Staining of Insulin in B-cells of Isolated Pancreatic islets by Diethylpseudoisocyanine Chloride / G. G. Meyramov, A. A. Kikimbaeva, A. G. Meyramova. — Text : visual // *ACTA DIABETOLOGICA, the International Diabetes Journal*. — SPRINGER. — 2005. — Vol. 42, No. 1. — P. 66.
6. Wohlrab, F. On the specificity of the Insulin staining by Victoria Blue 4R / F. Wohlrab, H. Dorsche, I. Krautschick, S. Schmidt. — Text : visual // *Histochem. J.* — 1985. — Vol. 17. — P. 515–518.
7. Meyramov, G. G. Victoria 4R Method Staining of Insulin in B-cells of Isolated Pancreatic Islets / G. G. Meyramov, A. A. Kikimbaeva, A. G. Meyramova. — Text : visual // *ACTA DIABETOLOGICA, the International Diabetes Journal*. — 2003. — Vol. 40, No. 4. — P. 208.

8. Мейрамов, Г. Г. Гистофлюориметрический метод оценки содержания инсулина в В-клетках поджелудочной железы / Г. Г. Мейрамов, Г. Т. Тусупбекова, А. Г. Мейрамова. — Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. — 1987. — Т. 33, № 6. — С. 49–51.
9. Предпатент республики Казахстан №18352 на изобретение. Способ количественной оценки содержания инсулина в В-клетках панкреатических островков в эксперименте / Г. Г. Мейрамов, А. А. Кикимбаева, А. Г. Мейрамова. — Текст : непосредственный // Государственный реестр изобретений республики Казахстан. Зарегистрировано 18.01.2007г.

Мейрамов Габит Габдуллович (контактное лицо) — д.м.н., проф. Карагандинского университета им. Букетова Е.А. (buketov.edu.kz), e-mail: meyradow@mail.ru

О.М. Нажмудинова, Л.А.Удочкина, Л.А. Гончароваа, М.О. Иванов

Астраханский государственный медицинский университет

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОЧ

Знание конституциональных особенностей краниовертебральной области важно для адекватной оценки данных лучевых методов обследования, т.к. травмы этого отдела занимают одно из лидирующих мест среди всех травм опорно-двигательного аппарата. Целью исследования было определение анатомических особенностей первого и второго шейных позвонков и структур ОЧ у детей и подростков с разной формой ОЧ. Работа основана на анализе компьютерных томограмм (КТ) пациентов детской областной клинической больницы им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани в период с 2016 по 2020 гг. На КТ детей и подростков 3-17 лет определены продольный и поперечный диаметры ОЧ, параметры первого и второго шейных позвонков, мыщелков затылочной кости, большого затылочного отверстия, скорость их роста, коэффициенты формы и асимметрии. На основании базилярного указателя определяли форму ОЧ. Все данные подвергались статистической обработке методами вариационной статистики. Для выявления связи формы ОЧ с изученными показателями использован метод корреляционного анализа. Определено, что рост первого, второго шейных позвонков и мыщелков затылочной кости у детей и подростков с разными формами ОЧ происходит асинхронно, определяя их билатеральную асимметрию в различных периодах онтогенеза; анатомические особенности С1, С2 и мыщелков затылочной кости детерминированы формой ОЧ в большей степени у лиц с мезобазиллярной, в меньшей — с долихо- и брахибазиллярной формами ОЧ.

Ключевые слова: форма ОЧ, первый и второй шейные позвонки, мыщелки затылочной кости, большое затылочное отверстие, скорость роста, корреляционный анализ.

O.M.Nazhmudinova, L.A.Udochkina, L.A.Goncharovaa, M.O.Ivanov

Astrakhan State Medical University

ANATOMICAL FEATURES OF THE CRANIOVERTEBRAL REGION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENT SHAPES OF BASE OF SKULL

Knowledge of the constitutional features of the craniovertebral region is important for an adequate assessment of these radiation methods of examination, since injuries of this department occupy one of the leading places among all injuries of the musculoskeletal system. The aim of the study was to determine the anatomical features of the first and second cervical vertebrae and the base of the skull in children and adolescents with different forms of the base of the skull. The work is based on the analysis of computed tomograms (CT) of patients of the N.N. Silishcheva Children's Regional Clinical Hospital named (Astrakhan) in the period from 2016 to 2020. On CT scans of children and adolescents aged 3–17 years, the longitudinal and transverse diameters of the skull base, parameters of the first and second cervical vertebrae, condyles of the occipital bone, foramen magnum, their growth rate, shape and asymmetry coefficients were determined. Based on the basilar index, the shape of the base of the skull was determined. All data were subjected to statistical processing by methods of variation statistics. The method of correlation analysis was used to identify the relationship between the shape of the skull base and the studied parameters. It has

been determined that the growth of the first, second cervical vertebrae and condyles of the occipital bone in children and adolescents with different forms of the skull base occurs asynchronously, determining their bilateral asymmetry in different periods of ontogenesis; the anatomical features of C1, C2 and the condyles of the occipital bone are determined by the shape of the skull base to a greater extent in individuals with a mesobasilar, to a lesser extent — with a brachybasilar shape of the skull base.

Key words: skull base shape, first and second cervical vertebrae, occipital condyles, foramen magnum, growth rate, correlation analysis.

Введение

Особенности анатомии краниовертебрального перехода освещались учеными различных школ, однако только совершенствование лучевых методов исследования позволило подробно изучить анатомическое строение этой области [9, 10, 11, 13].

Большое значение эти сведения имеют в детской ортопедотравматологической практике, где знание механизмов и понимание стадий развития скелета обеспечивают требуемое лечение и перспективы адекватного развития растущего организма [2]. Травмы позвоночника у детей и их последствия стабильно занимают 1–2 места среди всех поражений опорно-двигательного аппарата, а ведущее положение принадлежит подвывихам первого (С1) — второго (С2) шейных позвонков [3, 14].

Современная высокоразрешающая лучевая диагностика открывает широкие перспективы для специалистов практической медицины и создает новые возможности для фундаментальных исследований. Внедрение и грамотное использование компьютерной томографии позволяет установить механизмы развития определенных заболеваний и разработать эффективные методы их профилактики и лечения [12, 15]. Несомненно, что для адекватной оценки результатов лучевых исследований необходимы знания вариантной анатомии скелета. В связи с этим, представляет большой научный и практический интерес изучение конституциональных особенностей анатомических структур краниовертебральной области детей и подростков.

Цель исследования

Определение анатомических особенностей первого и второго шейных позвонков и ОЧ у детей с разной формой ОЧ.

Материал и методы

Работа основывалась на анализе компьютерных томограмм пациентов детской областной клинической больницы им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани за период с 2016 по 2020 гг. Были определены группы для проведения морфометрического обследования путем анализа компьютерных томограмм (КТ) детей и подростков, поступавших в клинику с подозрением на черепно-мозговую травму. Критериями отбора были: возраст от 3–17 лет, отсутствие в анамнезе травмы или другой патологии шейного отдела позвоночника, отсутствие признаков патологии соединительной ткани, отсутствие иной патологии опорно-двигательного аппарата. Для участия в исследовании оформлялось информированное согласие родителей на обследование и лечение детей.

Распределение детей и подростков по возрасту и полу и возрасту представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение детей и подростков по возрасту и полу и возрасту

Возраст в годах	3–7 лет	8–12 лет	13–17 лет	Всего
Мальчики	63	112	117	292
Девочки	57	100	116	273
Общее количество	120	212	233	565

Исследование проводилось на компьютерном томографе фирмы GE – «OPTIMA CT 660» 64-срезовом аппарате. Морфометрия КТ осуществлялась с использованием программы Radiant (Россия) с учетом рекомендаций по краниометрии [7]. Определяли параметры первого и второго шейных позвонков, мыщелков затылочной кости, большого затылочного отверстия (БЗО). Вычисляли возрастную динамику морфометрических показателей анатомических структур путем определения разности между показателями последующего и предыдущего возрастных периодов, коэффициенты формы (отношение продольного и поперечного размеров) и коэффициенты асимметрии (отношение симметричных параметров справа и слева).

С использованием полученных данных вычисляли базиллярный указатель, по величине которого определяли форму основания черепа (ОЧ): долихобазиллярную (индекс менее 89 %), мезобазиллярную (индекс 89–98 %) и брахибазиллярную (индекс более 98 %) формы [1, 7].

Проверка гипотезы о распределении признака показала распределение близкое к нормальному. Все полученные данные подвергались статистической обработке методами вариационной статистики.

Для выявления связи формы ОЧ с изученными показателями использован корреляционный анализ по Пирсону. Оценка силы корреляционной связи между показателями оценивалась по значению r . Сильной считали связи при $r > 0,70$, средняя – $0,5 < r < 0,69$, умеренная – $0,3 < r < 0,49$, слабая – $0,20 < r < 0,29$ и очень слабая $r < 0,19$.

Степень точности исследования определена вероятностью безошибочного прогноза меньшим или равным 0,95 %; уровнем значимости $Pd \gg 0,05$; использован критерий Стьюдента $t=2$ [4]. Все расчеты выполнены на IBM PC в системе электронных таблиц Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов морфометрии первого шейного позвонка у детей и подростков в зависимости от формы ОЧ выявил значимые различия ряда изученных параметров. Так, средние значения продольного и поперечного размеров верхних суставных поверхностей атланта в большинстве возрастных групп значимо отличались у обследованных с долихо- и брахибазиллярной формами ОЧ.

У детей 3–7 лет с мезобазиллярной и долихобазиллярной формами ОЧ выявлены значимые различия средних размеров верхних суставных поверхностей атланта как справа, так и слева, в то время как различия этого параметра у обследованных этой же возрастной группы с мезо- и долихобазиллярной формами ОЧ определены лишь в отношении поперечного размера верхней суставной поверхности С1 справа; у детей 8–12 лет с аналогичными формами ОЧ выявлены достоверные различия средних значений продольного размера верхних суставных поверхностей атланта справа и поперечного — слева. У обследованных 8–12 лет с мезо- и брахибазиллярной формами ОЧ значимые различия определены между продольными размерами верхних суставных поверхностей и справа, и слева. У обследованных в возрасте 13–17 лет зарегистрированы различия в поперечных размерах верхних суставных поверхностях атланта. Продольный и поперечный размеры отверстия атланта значительно реже имели значимые различия у детей и подростков с различными формами ОЧ.

Скорость увеличения изучаемых параметров у обследованных с разной формой ОЧ изменяется неравномерно. Так, у лиц с долихобазиллярной формой ОЧ, в основном, скорость роста к 17 годам замедлялась, за исключением поперечного размера отверстия атланта и продольного размера верхней суставной поверхности атланта справа, сохранявших незначительную положительную динамику. У детей и подростков с мезобазиллярной формой отмечено значительное снижение скорости увеличения размера отверстия атланта, как в поперечном, так и в продольном направлении, также умеренно замедлялся рост верхней суставной поверхности атланта в продольном направлении справа. Вместе с тем, отмечено активизация роста поперечного размера этой поверхности слева, справа этот показатель имел ту же тенденцию, но с меньшей интенсивностью. У обследованных с брахибазиллярным строением ОЧ также отмечено увеличение скорости роста обеих верхних суставных поверхностей атланта в продольном направлении, более выраженное слева, тогда как во всех остальных изученных структурах скорость роста к 17 годам замедлялась. Полученные данные согласуются со сведениями, приведенными рядом исследователей [1, 5, 6, 8].

Отверстие атланта у детей и подростков от 8 до 17 лет было близко к правильной окружности во всех группах обследованных. В возрасте 3–7 лет у лиц с мезо- и брахибазиллярной формами ОЧ коэффициент соотношения продольного и поперечного диаметров большого затылочного отверстия так же был близок к единице, тогда как у лиц с долихобазиллярной формой в этом возрасте преобладал поперечный диаметр этого отверстия ($k=0,87$). Коэффициент асимметрии парных структур был более выражен у обследованных с долихобазиллярной формой ОЧ.

Изучение данных морфометрии второго шейного позвонка также позволило выявить ряд особенностей его строения связанных с формой ОЧ обследуемых. Так, значимые различия высоты тела С2 определены в группе детей 3–7 лет, где у обследованных с долихобазиллярной формой ОЧ этот показатель составил $13,21 \pm 0,15$ мм, с мезо- и брахибазиллярной — $16,433 \pm 0,17$ мм и $15,51 \pm 0,15$ мм соответственно.

У детей 8–12 лет значимые различия средних значений высоты тела позвонка определены лишь между группами лиц с мезо- и брахибазиллярной ($18,51 \pm 0,21$ мм и $16,91 \pm 0,18$ мм соответственно) формами ОЧ. У подростков 13–17 лет этот показатель достоверно отличался у обследованных с мезо- и долихобазиллярной ($19,06 \pm 0,22$ мм и $22,58 \pm 0,21$ мм соответственно) и долихо- и брахибазиллярной ($22,58 \pm 0,21$ мм и $19,23 \pm 0,20$ мм соответственно) формами ОЧ.

Значимые различия средних значений высоты зуба выявлены только у подростков с мезо- и долихобазиллярной формами ОЧ ($14,31 \pm 0,16$ мм и $15,78 \pm 0,16$ мм соответственно) и с долихо- и брахибазиллярной формами ($15,78 \pm 0,16$ мм и $13,55 \pm 0,15$ мм соответственно). Средние значения сагиттального диаметра зуба в средней точке его продольной оси имели значимые различия у детей 3–7 лет с мезо- и долихобазиллярной ($7,99 \pm 0,09$ мм и $6,91 \pm 0,07$ мм соответственно) и у подростков с мезо- и долихобазиллярной формами ОЧ ($10,01 \pm 0,10$ мм и $11,61 \pm 0,11$ мм соответственно), а также с долихо- и брахибазиллярной формами ($11,61 \pm 0,11$ мм и $10,01 \pm 0,10$ мм соответственно). Анализ средних значений поперечного диаметра зуба в той же точке не выявил значимых различий этого показателя.

Средние значения угла наклона зуба во фронтальной плоскости относительно латеральных суставных поверхностей справа достоверно различались у детей и подростков 8–12 и 13–17 лет с мезо- брахи- и долихобазиллярной формами ОЧ; слева — в тех же возрастных группах с мезо- и долихобазиллярной формами ОЧ, и у детей 3–7 лет с долихо- и брахибазиллярной формами ОЧ.

Исследование скорости роста изучаемых параметров у лиц с долихобазиллярной формой ОЧ показало, что отмечается уменьшение средних значений скорости увеличения угла между зубом и латеральной суставной поверхностью осевого позвонка справа и слева, а так же угла наклона зуба относительно тела позвонка в сагиттальной плоскости, имеющих в ряде случаев отрицательные значения. Это свидетельствует об уменьшении углов между латеральными суставными поверхностями второго позвонка и осью зуба во фронтальной плоскости, а также угла наклона зуба в сагиттальной плоскости. Изучение аналогичных параметров у лиц с мезо- и брахибазиллярной формами ОЧ также выявило изменение положения зуба относительно тела второго шейного позвонка в постнатальном онтогенезе как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях. Определено также, что во всех группах скорость роста зуба осевого позвонка в высоту увеличивалась на протяжении всего исследуемого периода, тогда как скорость роста зуба в ширину — замедлялась.

Исследование продольного и поперечного диаметров большого затылочного отверстия выявило значимые различия обоих параметров у детей 3–7 с долихо- и брахибазиллярной формами ОЧ ($32,77 \pm 0,34$ мм и $35,15 \pm 0,37$ мм продольный диаметр; $25,48 \pm 0,28$ мм и $29,35 \pm 0,31$ мм поперечный диаметр соответственно), а также поперечного диаметра между обследованными всех групп этого возраста. У детей 8–12 лет значимые различия средних значений продольного диаметра БЗО выявлены между группами лиц с мезо- и долихобазиллярной ($37,02 \pm 0,40$ мм и $35,04 \pm 0,37$ мм соответственно) и мезо- и брахибазиллярной ($37,02 \pm 0,40$ мм и $35,74 \pm 0,40$ мм соот-

ветственно), а поперечного диаметра — лишь у лиц мезо- и долихобазиллярной ($31,33 \pm 0,35$ мм и $30,56 \pm 0,33$ мм соответственно) формами ОЧ. У подростков значимые различия продольного диаметра БЗО определены между группами обследованных с мезо- и долихобазиллярной формами ОЧ ($37,57 \pm 0,38$ мм и $38,92 \pm 0,42$ мм соответственно), а также между лицами с долихо- и брахибазиллярной ($37,57 \pm 0,38$ мм и $35,74 \pm 0,40$ мм соответственно) формами. Средние значения поперечного диаметра БЗО в этой возрастной группы достоверно различались у обследованных с мезо- и долихобазиллярной, мезо- и брахибазиллярной формами ОЧ. Выявлено также, что в одни и те же возрастные периоды увеличение продольного и поперечного диаметров большого затылочного отверстия у лиц с долихо- и брахибазиллярной формами ОЧ имеет разнонаправленные векторы.

Исследование продольного и поперечного размеров мышцелков затылочной кости показало, что наиболее вытянутыми по продольной оси оказались мышцелки у детей с долихобазиллярной формой ОЧ: $2,98 \pm 0,02$, $1,95 \pm 0,02$, $1,78 \pm 0,02$ в 3–7 лет, 8–12 лет и 13–17 лет соответственно справа; и $2,46 \pm 0,03$, $1,95 \pm 0,02$, $1,71 \pm 0,02$ соответственно в аналогичных возрастных периодах. Рост мышцелков затылочной кости также характеризовались асинхронией в продольном и поперечном направлениях. У лиц с долихобазиллярной формой ОЧ скорость увеличения продольных размеров обоих затылочных мышцелков возрастала, а поперечных — замедлялась; у обследованных с брахибазиллярной формой наблюдалось преобладание скорости роста мышцелков в продольном направлении с обеих сторон и у детей, и у подростков во всех обследуемых группах. У лиц с мезобазиллярной формой ОЧ сохранялась та же тенденция.

Корреляционный анализ морфометрических показателей ОЧ, первого и второго шейных позвонков выявил взаимосвязь некоторых из изученных параметров с базиллярным указателем (БУ), отражающем форму ОЧ, обследованных детей и подростков.

У лиц с мезобазиллярной формой ОЧ выявлена сильная прямая корреляционная связь между БУ и продольным размером отверстия атланта ($r=0,795$; $p=0,05$); углами наклона зуба во фронтальной плоскости как справа ($r=0,988$; $p=0,014$), так и слева ($r=0,951$; $p=0,023$); поперечным размером зуба ($r=0,942$; $p=0,016$); поперечным диаметром большого затылочного отверстия ($r=0,965$; $p=0,029$). Кроме того, прямая связь средней силы определена между БУ и продольным размером верхней суставной поверхности справа ($r=0,551$; $p=0,038$).

У обследованных с долихобазиллярной формой ОЧ сильная прямая корреляционная связь БУ определена с продольным размером отверстия атланта ($r=0,921$; $p=0,032$), углом наклона зуба в сагиттальной плоскости ($r=0,835$; $p=0,029$), размером суставной щели между зубом и передней дугой атланта ($r=0,829$; $p=0,025$), продольного ($r=0,721$; $p=0,032$) и поперечного ($r=0,989$; $p=0,043$) диаметров большого затылочного отверстия, а также поперечного размера мышцелка затылочной кости справа ($r=0,838$; $p=0,011$) и слева ($r=0,783$; $p=0,017$). Обратная сильная корреляционная связь выявлена между базиллярным указателем и поперечным разме-

ром отверстия атланта ($r = -0,795$; $p = 0,015$), продольным размером верхней суставной поверхностью атланта ($r = -0,733$; $p = 0,019$) и высотой тела второго шейного позвонка ($r = 0,825$; $p = 0,043$). Обратная корреляционная связь средней силы связывает БУ с продольным размером верхней суставной поверхности атланта справа ($r = -0,673$; $p = 0,048$) и высотой зуба второго шейного позвонка ($r = -0,537$; $p = 0,028$). Также у обследованных с долихобазиллярной формой ОЧ продольный размер мыщелка затылочной кости справа, поперечные размеры мыщелков справа и слева связаны с БУ прямой корреляционной связью разной силы: средней ($r = 0,687$; $p = 0,043$) и сильной ($r = 0,838$; $p = 0,011$), ($r = 0,783$; $p = 0,017$) соответственно. У лиц с брахибазиллярной формой ОЧ БУ имело обратную связь средней силы с поперечным размером отверстия атланта ($r = -0,641$; $p = 0,011$); прямую сильную с продольным размером его верхней суставной поверхности ($r = 0,737$; $p = 0,042$), продольным диаметром большого затылочного отверстия ($r = 0,964$; $p = 0,037$); умеренной силы — с углом наклона зуба в сагиттальной плоскости ($r = 0,419$; $p = 0,045$), продольным размером мыщелка затылочной кости справа ($r = 0,325$; $p = 0,037$) и слева ($r = 0,289$; $p = 0,039$).

Заключение

Таким образом, рост первого, второго шейных позвонков и мыщелков затылочной кости у детей и подростков с разными формами ОЧ происходит асинхронно, определяя их билатеральную асимметрию в различных периодах онтогенеза; анатомические особенности С1, С2 и мыщелков затылочной кости детерминированы формой ОЧ в большей степени у лиц с мезобазиллярной формой ОЧ, в меньшей — с долихо- и брахицефалической формой.

Литература

1. Закономерности изменчивости размеров и формы позвонков шейного отдела позвоночного столба / Е. А. Анисимова, Д. И. Анисимов, Д. В. Попрыга, К. С. Юсупов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2011. — Т. 140, № S4. — С. 67
2. Гончарова, Л. А. Подвывихи в шейном отделе позвоночника у детей / Л. А. Гончарова, А. М. Куркин, И. В. Гречухин // Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов : сборник тезисов 15-го Национального конгресса «Человек и его здоровье» -Санкт-Петербург, 2010. — С.73
3. Губин, А. В. Острая кривошея у детей : пособие для врачей / А. В. Губин. — Санкт-Петербург : Изд-во Н-Л, 2010. — 70 с. — ISBN 978-5-94869-107-7. — Текст : непосредственный.
4. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. — Ленинград : Медицина ; Ленинградское отделение, 1990. — 176 с. — ISBN 5-225-01386-4. — Текст : непосредственный.
5. Никитюк, Б. А. Генетические маркеры — конституция — клиника / Б. А. Никитюк. — Текст : непосредственный // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине : тезисы докладов IV Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С. 152-169
6. Николенко, В. Н. Соматическая конституция и клиническая медицина / В. Н. Николенко, Д. Б. Никитюк, С. В. Ключкова. — Москва : Практическая медицина, 2017. — 256 с. — ISBN 978-5-98811-443-7. — Текст : непосредственный.
7. Сперанский, В. С. Основы медицинской краниологии / В. С. Сперанский. -Москва, Медицина, 1988. — 287с. — ISBN 5-225-00125-3. — Текст : непосредственный.

8. Морфометрические параметры позвоночного столба у девочек до 7 летнего возраста и их связь с параметрами физического развития / Ш. Ж. Тешаев, Дж. Н. Ширинов, Ш. М. Камолов [и др.]. — Текст : непосредственный // Новый день в медицине. — 2013. — № 3. — С. 6-10.
9. Ульрих, Э. В. Аномалии позвоночника у детей : руководство для врачей / Э. В. Ульрих. — Санкт-Петербург : СОТИС, 1995. — 334 с. — ISBN 5-85503-092-X. — Текст : непосредственный.
10. Ульрих, Э. В. Вертебология в терминах, цифрах, рисунках: учебник / Э. В. Ульрих, А. Ю. Мушкин. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 187 с. — ISBN 5-93979-022-4. — Текст : непосредственный.
11. Хомутова, Е. Ю. Анатомия шейного отдела позвоночника новорожденных при лучевых методах исследования : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Хомутова Елена Юрьевна ; Омская государственная медицинская академия. — Омск, 2005. — 110 с. — Текст : непосредственный.
12. Хостен, Н. Компьютерная томография головы и позвоночника / Н. Хостен, Т. Либич ; ред. Ш. Ш. Шотемор. — Москва : Медпресс-информ, 2017. — 576 с. — ISBN 978-5-00030-493-8. — Текст : непосредственный.
13. Чаплыгина, Е. В. Анатомическая изменчивость шейного отдела позвоночного столба в возрастном, половом и типовом аспектах. Возможности и перспективы изучения / Е. В. Чаплыгина, М. Б. Кучиева, Б. М. Калашаов. — Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — № 3. — С.178.
14. Травма субаксиального уровня шейного отдела позвоночника: клиническая картина, диагностика, тактика лечения / А. В. Яриков, А. П. Фраерман, О. А. Перльмуттер [и др.]. — Текст : непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2018. — Т.75, №3. — С.89-97.
15. Sun, H. Y. Spine MR imaging features of subacute combined degeneration patients / H. Y. Sun, J. W. Lee, K. S. Park. — Text : visual // European Spine Journal. — 2014. — Vol. 23, № 5. — P. 1052–1058.

Назмудинова Оксана Магомедшакировна, ассистент кафедры нормальной и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: 8-903-347-63-92, e-mail: Nazhmudinova-80@mail.ru.

О.Б.Низовибатько, А.В.Зрютина, Нассиф Убайда

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА В ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

В статье отображены антропометрические изменения параметров тазобедренного сустава: ширины вертлужной губы, глубины и ширины вертлужной впадины; диаметра и длины головки, ширины и длины шейки бедра, длины связки головки бедра, длины вырезки вертлужной впадины; шейчно-диафизарного угла у 32 плодов человека от 15 до 39 недели, фиксированных в 10 % формалине.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, вертлужная впадина, плод человека, шейка бедра, головка бедренной кости.

O.B. Nizovibatko, A.V.Zryutina, Nassif Ubaida

Tambov State University named after G.R. Derzhavin

CHARACTERISTICS OF THE HIP JOINT FORMATION DURING THE FETAL PERIOD OF INTRAUTERINE DEVELOPMENT

The article displays anthropometric changes in the parameters of the hip joint: the width of the acetabular lip, the depth and width of the acetabulum; diameter and length of the head, width and length of the femoral neck, length of the ligament of the femoral head, length of the notch of the acetabulum; cervical-diaphyseal angle in 32 human fetuses from 15 to 39 weeks, fixed in 10 % formalin.

Key words: hip joint, acetabulum, human fetus, femoral neck, femoral head.

Введение

Особенности развития и строения тазобедренного сустава во внутриутробном и постнатальном периоде человека в литературе представлены недостаточно полно. Это особенно касается как угловых, так и линейных величин самого крупного сустава человека — тазобедренного. Менее полно изучено развитие элементов сустава в позднем (плодном) периоде внутриутробного развития. Вместе с тем, правильная оценка возможных вариантов нормы и патологии сустава не может быть дана без анализа процессов его развития во все возрастные периоды.

Цель работы

Изучение строения тазобедренного сустава в позднем периоде внутриутробного развития.

Задачи: 1. Проследить изменение параметров вертлужной впадины (ширина вертлужной губы, глубина и ширина вертлужной впадины) в позднем периоде внутриутробного развития. 2. Выявить изменения параметров проксимального отдела бедренной кости (диаметр и длина головки, ширина и длина шейки бедра, длина связки головки бедра, длина вырезки вертлужной впадины) в позднем периоде внутриутробного развития. 3. Изучить динамику изменения шейчно-диафизарного угла бедренной кости в позднем периоде внутриутробного развития.

Материал и методы

Материалом настоящего исследования послужили 32 препарата тазобедренных суставов плодов 15 и 39 недель внутриутробного развития, фиксированных в 10 % формалине.

Метод препарирования — удаляя кожу и все покрывающие тазобедренный сустав мягкие ткани, обнажалась капсула тазобедренного сустава. Капсула вскрывалась и для расхождения суставных поверхностей пересекалась связка головки бедра. Морфометрический метод — с помощью циркуля, миллиметровой линейки, пуговчатого зонда и транспортира, определялись следующие параметры тазобедренного сустава: ширина вертлужной губы, глубина и ширина вертлужной впадины; диаметр и длина головки, ширина и длина шейки бедра, длина связки головки бедра, длина вырезки вертлужной впадины; шеечно-диафизарный угол.

Результаты исследования

На всех препаратах капсула плотно окружала сустав. Ширина вертлужной губы составляла у плодов 15 неделе беременности 2 мм, удваивалась к 39 неделе внутриутробного развития. Глубина вертлужной впадины возрастала с 2 мм (у плодов 15 неделе) до 6 мм (у 39-недельных плодов). Ширина вертлужной впадины у плодов 15 неделе составляла 9 мм (рис. 1) и увеличивалась к 39-й неделе до 12 мм (рис. 2).

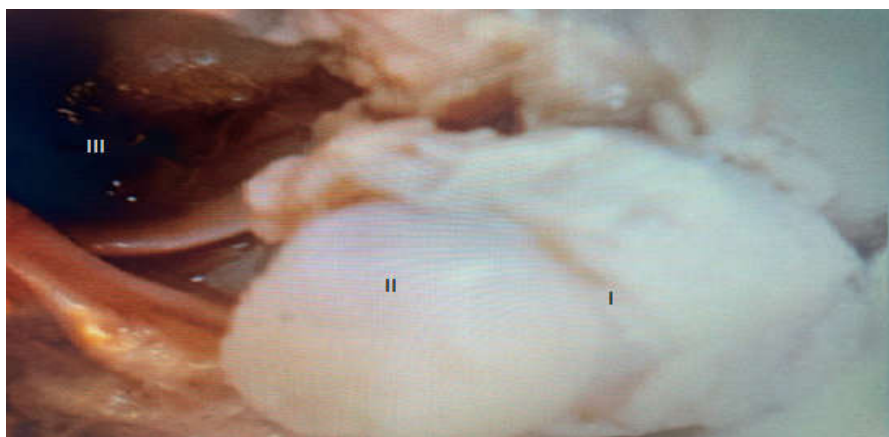


Рис. 1. Тазобедренный сустав. Плод 15 недель. I — шейка бедренной кости, II — головка бедренной кости, III — вертлужная впадина

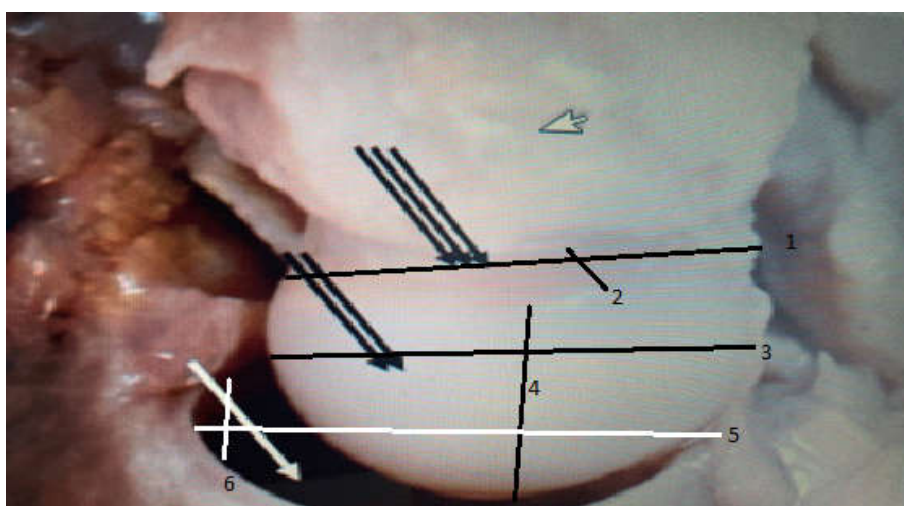


Рис. 2. Тазобедренный сустав. Плод 39 недель. Вертлужная впадина (!), головка бедренной кости (!!), шейка бедренной кости (!!!), 1 — ширина шейки бедренной кости, 2 — длина шейки бедренной кости, 3 — ширина головки бедренной кости, 4 — длина головки бедренной кости, 5 — ширина вертлужной впадины, 6 — глубина вертлужной впадины

Головка бедренной кости на протяжении всего позднего периода внутриутробного развития была образована хрящевой тканью и имела округлую форму. Диаметр головки возрастал с 8 мм (у плодов 15 недель) до 11 мм (у плодов 39 недель), длина, соответственно, с 6 мм до 9 мм. Шейка бедренной кости у плодов хрящевая, слабо выраженная. Длина шейки с 1,5 мм (плоды 15 недель) увеличивалась к концу плодного периода до 2 мм. Ширина шейки бедренной кости возрастала с 6 мм (плоды 15 недель) до 11 мм (плоды 39 недель). Длина связки головки бедра возрастала с 3 мм (плоды 15 недель) до 4,5 мм к концу плодного периода, ширина — с 3 мм до 3,5 мм, соответственно. Ширина вырезки вертлужной впадины увеличивалась с 2 мм (плоды 15 недель) до 4 мм (плоды 39 недель). Шеечно-диафизарный угол у плодов 15 недель внутриутробного развития равен 180°, к 26 неделе составляет 160°, в 36 недель — 150°, а у 39 недельных плодов 140°.

Результаты и обсуждение

Увеличение параметров вертлужной впадины в плодном периоде происходит, в большей степени за счет ее углубления, в меньшей — за счет роста вертлужной губы и увеличения ширины вертлужной впадины. Динамика изменения количественных параметров элементов тазобедренного сустава имеет характер равномерного увеличения в течение исследованного периода [1]. Имеются индивидуальные особенности анатомии вертлужной впадины плода. Особенность мышц плода, действующих на тазобедренный сустав, — морфофункциональное преобладание супинаторов и приводящих мышц, создающих необходимые условия для морфогенеза тазобедренного сустава [3]. Критическими периодами в морфогенезе тазобедренного сустава человека являются 20–22-я и 28–30-я недели внутриутробного развития [2].

Выводы

1. Увеличение параметров вертлужной впадины в позднем периоде онтогенеза происходит, в большей степени за счет ее углубления, в меньшей — за счет роста вертлужной губы и увеличения ширины вертлужной впадины.
2. Линейные величины всех элементов проксимального конца бедренной кости на протяжении плодного периода увеличиваются.
3. В плодном периоде шеечно-диафизарный угол уменьшается.

Литература

1. Гулина, Ю. В. Морфометрическая характеристика вертлужной впадины и некоторых элементов тазобедренного сустава у плодов человека 18–22 недель развития / Ю. В. Гулина, Д. Н. Лященко. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2018. — №7(4). — С.40.
2. Нуриманов, Р. З. Особенности строения мышц, действующих на тазобедренный сустав, у плода человека / Р. З. Нуриманов, А. Е. Стрижков, В. Н. Николенко. — Текст : непосредственный // Сеченовский вестник. — 2019. — №10(1). — С.47.
3. Развитие тазобедренного сустава человека в пренатальном онтогенезе / И. Б. Телешева, В. В. Сафронов, О. Б. Низовибатько, Э. А. Сафронова. — Текст : непосредственный // Современная наука и ее ресурсное обеспечение: инновационная парадигма : сборник статей VI Международной научно-практической конференции 25 января 2021. — Петрозаводск, 2021. — С.120.

Низовибатько Оксана Борисовна (контактное лицо) — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», nizovibatko@mail.ru

Л.Г.Никонова, И.Г.Стельникова, Д.В. Лязяев

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, кафедра нормальной анатомии, г. Нижний Новгород*

**АКТИВНОСТЬ КЛЮЧЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА
И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИНОЦИТОВ
ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ СОСТОЯНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

В статье представлены результаты гистоэнзиматического, гистологического и электронно-микроскопического исследования В-клеток панкреатических островков поджелудочной железы 36 собак с нормальной (18) и нарушенной (18) толерантностью к глюкозе после воздействия на организм циклов систематических тренировок до формирования высокого уровня работоспособности. Представлены данные о динамике показателей ключевых ферментов гликолиза и структурных преобразованиях в инсулиноцитах у животных с различным состоянием углеводного обмена после длительного бега. Анализ полученных данных показал, что у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе преобладает гликолитический путь метаболизма в организме, но степень утилизации глюкозы и активность гликолиза понижены. Достижение организмом высокого уровня работоспособности у собак с различным состоянием углеводного обмена сопряжено с развитием выраженных изменений клеточного метаболизма инсулиноцитов панкреатических островков поджелудочной железы. У животных с нарушенной толерантностью к глюкозе низкий уровень процессов энергообеспечения в В-клетках сопровождался полиморфными структурными изменениями инсулиноцитов, демонстрирующими признаки напряжения и снижения функциональной активности клеток.

Ключевые слова: поджелудочная железа, физические нагрузки, инсулиноцит, ферменты гликолиза.

L.G.Nikonova, I.G.Stelnikova, D.V. Lyazaev

«Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Department of Normal Anatomy, Nizhny Novgorod

**ACTIVITY OF KEY ENZYMES OF GLYCOLYSIS AND CYTOLOGICAL
FEATURES OF INSULINOCYTES OF PANCREATIC ISLANDS
IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH DIFFERENT STATES OF CARBOHYDRATE
METABOLISM**

The article presents the results of histoenzymatic, histological and electron microscopic examination of pancreatic islet B-cells in 36 dogs with normal (18) and impaired (18) glucose tolerance after exposure to the body of cycles of systematic training until a high level of performance was formed. Data on the dynamics of indicators of key glycolysis enzymes and structural transformations in insulinocytes in animals with different carbohydrate metabolism after a long run are presented. Analysis of the data obtained showed that in animals with impaired glucose tolerance, the glycolytic pathway of metabolism in the body predominates, but the degree of glucose utilization and glycolysis activity are reduced. The achievement of a high level of efficiency by the body in dogs with different carbohydrate metabolism is associated with the development of pronounced changes in the cellular metabolism of insulinocytes of the pancreatic islets of the pancreas. In animals with impaired glucose tolerance, the low level of energy supply processes in B cells was accompanied by polymorphic structural changes in insulinocytes, demonstrating signs of tension and a decrease in the functional activity of cells.

Keywords: pancreas, exercise, insulinocyte, glycolysis enzymes

Введение

Двигательная физическая нагрузка, вовлекая в ответную реакцию практически все системы организма, вызывает развитие биохимических изменений не только в мышцах, но и в крови, и во внутренних органах [3]. В запускающем механизме адаптационной реакции важная роль принадлежит органам эндокринной системы, в том числе поджелудочной железе, регулирующей углеводный обмен организма [7]. Поддержание метаболизма органов и тканей при физических нагрузках происходит путем воздействия на скорость биохимических ферментативных реакций, протекающих в клетках [2]. Несомненно, что структурно-функциональные перестройки поджелудочной железы при двигательной активности различной интенсивности будут взаимосвязаны с количественными и качественными изменениями ферментов в клетках панкреатических островков. По мнению Меньшикова И.В., Суздальницкого Р.С., Мадера Е.А. активность ферментов в значительной степени зависит от структуры внутриклеточных мембран и их проницаемости [5]. При изучении метаболизма инсулинпродуцирующих клеток панкреатических островков поджелудочной железы наиболее информативными считаются показатели активности дегидрогеназ-сукцината, восстановленного никотинамидадениндинуклеотида, лактата, глюкозо-6-фосфат, представляющие различные пути гликолиза [6].

Цель исследования

Изучить динамику активности ключевых ферментов гликолиза и цитологические особенности инсулиноцитов панкреатических островков поджелудочной железы у экспериментальных животных с различным состоянием углеводного обмена после цикла систематических тренировок.

Материал и методы

Объектом наблюдения являлись беспородные собаки-самцы в возрасте 2–4 лет ($n=36$). В течение двух недель животных адаптировали к условиям эксперимента. Исследование на собаках проводили в соответствии с приказами Минвуза СССР №742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23.01.85 г. «О контроле над проведением работ с использованием экспериментальных животных». До начала эксперимента по показателям «тощакового» уровня глюкозы крови и результатам стандартного теста толерантности к глюкозе формировали две группы животных: с нормальной толерантностью к глюкозе — группа I ($n=18$), средняя масса тела $16,33 \pm 0,63$ кг и нарушенной толерантностью к глюкозе — группа II ($n=18$), средняя масса тела $17,22 \pm 0,51$ кг. В каждой из групп формировали две подгруппы: интактный контроль ($n=10$) (без применения нагрузки) и экспериментальная, с применением систематических тренировок ($n=8$). Для воспроизведения двигательной нагрузки в лабораторных условиях использовалась модель бега собак по ленте тредмилла со скоростью 15 км/час. Систематические двигательные нагрузки включали в себя последовательные циклы тренировок до формирования состояния высокого уровня работоспособности организма, которое наступало у собак с нормальной толерантностью к глюкозе, в среднем, через $38,12 \pm 2,14$ эпизодов

нагрузки при индивидуальном разбросе от 26 до 54 тренировок. Критерием работоспособности считали время бега, продолжительность которого составляло, в среднем по группе $79,55 \pm 10,5$ минут. У животных с нарушенной толерантностью к глюкозе состояние «выносливости» формировалось за $42,1 \pm 3,2$ эпизода. Продолжительность времени бега составляла $50,8 \pm 4,6$ минут (от 45 до 54 минут у разных животных).

Для изучения состояния углеводного обмена проводили биохимическое исследование венозной крови экспериментальных животных до и после нагрузки. Кровь забирали из латеральной подкожной вены правой голени собаки натошак утром и определяли содержание глюкозы глюкозооксидантным методом Хагедорна и Йенсена, лактата и пирувата плазмы крови, радиоизотопным методом определяли содержание инсулина в крови (Набор РИО-ИНС-ПГ ХОП ИБОХ АМ Белоруссии, сыворотки крови). При выборе показателей гликолиза руководствовались общепринятым мнением о том, что процесс гликолиза может быть оценен по количеству начальных субстратов окисления (гликоген печени, глюкоза крови) и накоплению конечных продуктов этого процесса (пируват, лактат). Забор экспериментального материала у животных проводили под внутривенным тиопенталовым наркозом (0,5 мл 10 % раствора тиопентала натрия на 1 кг массы животного). После рассечения передней брюшной стенки извлекали поджелудочную железу, осматривали и взвешивали. Для гистологического исследования материал из хвостовой части железы фиксировали в жидкости Буэна. Парафин-целлоидиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, хром-гематоксилин-флоксином по Гомори в модификации А.П. Дыбана. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе Morgagni 268D фирмы FEI. Для гистоэнзиматических реакций кусочки замораживали в изооктане, охлажденном жидким азотом до $t^{\circ} = -70^{\circ}\text{C}$. Криостатные срезы толщиной 10 мкм инкубировали в средах для выявления сукцинатдегидрогеназы (К.Ф. I,3,99,1), лактатдегидрогеназы (К.Ф. I. I.I.27), глюкоз-6-фосфатдегидрогеназы (К.Ф. I. I.I.49), дегидрогеназы восстановленного никотинамиддинуклеотида (К.Ф. I,6.99.3). Морфометрические показатели получали с помощью программы Image Tools 3.0 и установки анализа изображения МАКС-1005 [4], определяли относительный объем панкреатических островков, инсулиноцитов, их ядер, секреторных гранул, на гистоэнзиматических препаратах — среднюю оптическую плотность ферментов в В-клетках. Цифровой материал обрабатывали с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica 5.5.

Результаты и их обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что при измененном метаболизме глюкозы углеводный обмен у собак второй группы характеризуется повышенным содержанием глюкозы на 20,4 % ($p/ 0,05$), пирувата на 9,7 % ($p/ 0,05$), меньшими значениями концентрации инсулина крови на 33,3 % ($p/ 0,05$). Полученные данные в совокупности с результатами корреляционного анализа (сильные положительные связи глюкозы с пируватом ($r=0,782$, $P/ 0,05$) и инсулина с лактатом

($r=0,843$, $P/0,05$) свидетельствуют о преобладании гликолитического пути метаболизма в организме, однако степень утилизации глюкозы и активность гликолиза понижены. После систематических тренировок у животных с нормальной толерантностью содержание глюкозы в крови снижалось от донагрузочного показателя до $4,25 \pm 0,11$ ммоль/л, концентрация инсулина — до $68,84 \pm 1,32$ пмоль/л. Показатель лактата крови увеличивался до $2,11 \pm 0,03$ моль/л, пирувата — до $1,27 \pm 0,02$ мкмоль/л. Корреляционным анализом были отмечены положительные связи прироста работоспособности с концентрацией лактата ($r=0,851$, $P/0,05$), отрицательные — между количеством нагрузок и содержанием глюкозы в крови ($r= - 0,823$, $P/0,05$). Высокая интенсивность гликолиза определялась в течение первых 18 нагрузок, затем наступала стабилизация гликолитического процесса на уровне, достигнутом к концу первого периода.

У животных с нарушенной толерантностью к глюкозе цикл тренировок приводил к увеличению содержания глюкозы крови и снижению концентрации инсулина (рис. 1). Донагрузочный показатель лактата крови увеличивался по мере прохождения животным каждого этапа тренировок и перед последней нагрузкой составлял $1,38 \pm 0,01$ моль/л. После нагрузки прирост показателя составлял 92,8 % ($p/0,05$). Концентрация пирувата увеличивалась, индекс лактат/пируват смещался в сторону лактата. Корреляционным анализом были установлены сильные положительные связи между приростом работоспособности и пируватом крови ($r=0,786$, $P/0,05$), между количеством нагрузок и лактатом крови ($r=0,769$, $P/0,05$).



Рис. 1. Процентное расхождение показателей углеводного обмена у животных с нормальной (группа I) и нарушенной (группа II) толерантностью к глюкозе после систематических умеренных нагрузок

Сравнение динамики биохимических показателей (рис. 1) свидетельствует о более низкой степени интенсивности утилизации глюкозы у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе. Несмотря на то, что у животных обеих групп цикл тренировок приводил к усилению интенсивности окислительных процессов, степень их выраженности была различной. Биохимически определялось увеличение содержания в крови лактата и пирувата, индекс лактат/пируват был смещен в сторону лактата, но у животных с нарушенной толерантностью интенсивность

утилизации глюкозы была значительно ниже, что, в последующем, приводило к увеличению ее концентрации в крови на 8 % ($p < 0,05$). У животных с нормальной толерантностью систематические нагрузки, формирующие состояние тренированности, вызывали снижение концентрации глюкозы в крови на 8,1 % ($p < 0,05$).

Основные метаболические пути (гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, пентозофосфатный путь, окисление и синтез жирных кислот, метаболизм аминокислот) достаточно тесно связаны между собой, при этом каждый играет уникальную роль в процессе утилизации глюкозы и регулируется определенными внутриклеточными сигнальными путями. Окислительно-восстановительные реакции протекают в организме животных по следующим стадиям: образование ацетил-СоА (при окислении моносахаридов, глицерина, жирных кислот, аминокислот); окисление ацетил-СоА в цикле трикарбоновых кислот с образованием CO_2 и восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН $_2$; окисление водорода восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН $_2$ в дыхательной цепи с образованием воды и АТФ. Гликолиз формирует углеродный каркас и доноры электронов для биосинтетических процессов, при этом получение углерода реализуется в первую очередь через окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-СоА. Пируват, образованный в процессе гликолиза, с помощью специфических переносчиков транспортируется в митохондрии, где подвергается действию пируватдегидрогеназы и дальнейшему окислению в цикле Кребса. Эта реакция соединяет происходящий в цитоплазме гликолиз с митохондриальными процессами окисления в цикле Кребса [9]. Глюкозо-6-фосфат является исходным метаболитом пентозофосфатного пути, который необходим для синтеза пентоз, идущих на построение нуклеотидов. Для непрерывного функционирования гликолиза необходимо, чтобы восстановительные эквиваленты НАДН реокислялись со скоростью, равной скорости гликолиза. В анаэробных условиях реокисление НАДН происходит в лактатдегидрогеназной реакции, в которой пируват восстанавливается в лактат с образованием НАД $^+$. Эта реакция собственно и обеспечивает возможность окислительных реакций при анаэробном гликолизе. Дыхательная цепь, сопряженная с трансформацией энергии локализована во внутренней мембране митохондрий. В процессе функционирования такой дыхательной цепи осуществляется перенос электронов от восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН $_2$ к молекулярному кислороду, сопряженный с синтезом АТФ [1, 8].

После систематических умеренных нагрузок на гистоэнзиматических препаратах морфометрически, по сравнению с контролем, определяется снижение степени выраженности ферментативных реакций активности клеточного метаболизма инсулиноцитов панкреатических островков (рис. 2). Сукцинатдегидрогеназа и НАДН дегидрогеназа гистоэнзиматически выявляются преимущественно в виде средних гранул формаза по всей цитоплазме клеток. Уменьшаются значения оптической плотности распределения СДГ на 15,7 % ($p < 0,05$), НАДН — на 9,8 % ($p < 0,05$), что является косвенным признаком ослабления энергообеспечивающей функции клеток. Ряд авторов снижение показателей этих ферментов расценива-

ют как торможение окислительно-восстановительных процессов, которое обычно сопровождается падением функционального потенциала клеток [6]. В наших исследованиях на светооптическом уровне по сравнению с контролем определено уменьшение относительного объема инсулиноцитов на 8,2 % ($p/0,05$), их ядер — на 6,7 % ($p/0,05$). Становится меньше показатель объема секреторных гранул на 7,4 % ($p/0,05$), при этом возрастает доля дегранулированных В-эндокриноцитов на 10,1 % ($p/0,05$). В то же время длительный бег приводит к развитию гетерогенности в ответной реакции со стороны В-эндокриноцитов. У части клеток отмечены адаптационно-трофические преобразования, направленные на стабилизацию гомеостаза. Восстановление клеточного потенциала проходит с превалированием пентозофосфатного пути процессов энергообеспечения, о чем свидетельствует увеличение оптической плотности глюкозо-6-фосфата на 24,5 % ($p/0,05$).

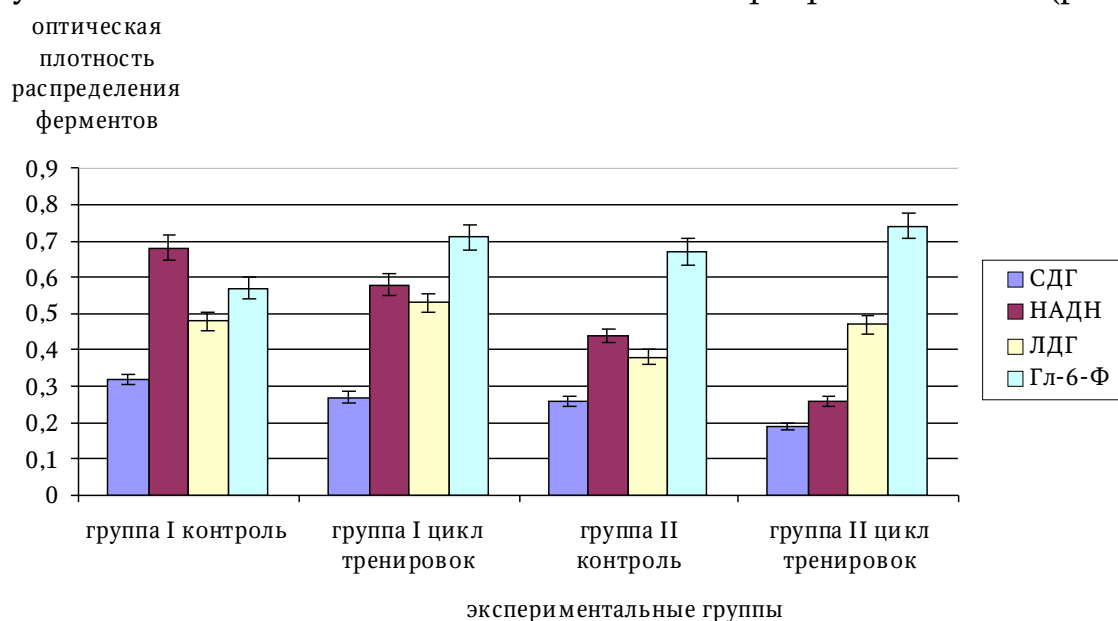


Рис. 2. Динамика показателей ключевых ферментов гликолиза в В-клетках панкреатических островков у животных с нормальной (группа I) и нарушенной (группа II) толерантностью к глюкозе после систематических умеренных нагрузок

Активации митохондриальных процессов окисления в цикле Кребса в В-клетках (увеличение активности ЛДГ на 10,4 % ($pd > 0,05$)), соответствуют ультраструктурные перестройки, указывающие на усиление процессов синтеза секрета: активное ядро, в цитоплазме — большое количество секреторных гранул, увеличенный комплекс Гольджи. Встречались клетки с явными признаками внутриклеточной регенерации, в их цитоплазме наблюдалось большое количество лизосом, поздних эндосом, аутофаголизосом. Среди органелл наибольшие структурные изменения наблюдались в митохондриях, что свидетельствует о высоких энергетических затратах клеток.

У животных с нарушенной толерантностью к глюкозе отмечено снижение показателей оптической плотности препаратов с продуктами реакций, выявляющих СДГ на 26,7 % ($p/0,05$), НАДН — на 34,1 % ($p/0,05$). При светооптическом

изучении гранулы в большинстве клеток мелкие, заполняют перинуклеарную зону, у части клеток — смещены к апикальному полюсу и сконцентрированы в виде крупных скоплений. На гистологических препаратах морфометрически определяется увеличение относительного объема островков на 11,5 % ($p/0,05$), инсулиноцитов — на 7,2 % ($p/0,05$). В цитоплазме клеток уменьшен объем секреторных гранул на 13,7 % ($p/0,05$), при этом относительный объем гранул без содержимого возрастает на 8,6 % ($p/0,05$). Качественный анализ препаратов позволяет говорить о функциональной неоднородности В-клеток, в панкреатических островках хвостовой части железы преобладают клетки с выработанным ядром, просветленным матриксом митохондрий, небольшим количеством секреторных гранул в цитозоле. Часть клеток имеет выраженные деструктивные изменения. Показатели активности ЛДГ и глюкозо-6-фосфат выше контрольных значений. Величина оптической плотности продуктов реакции на ЛДГ становится больше на 23,6 %, глюкозо-6-фосфат — на 10,4 % ($p/0,05$), при этом вариативность распределение фермента, характеризующего пентозофосфатный путь, составляет 23,6 %. Установлена сильная положительная корреляционная связь между значениями оптической плотности распределения ЛДГ и НАДН-ДГ ($r=0,875$, $p/0,05$) и отрицательная зависимость с молочной кислотой в крови ($r=0,875$, $p/0,05$). На ультраструктурном уровне отмечены признаки истощения энергетического запаса и низкой функциональной активности клеток. В-клетки в пределах одного островка отличались выраженным полиморфизмом. Наряду с «темными», сравнительно осмифильными клетками, содержащими множество зрелых гранул, нередко встречались эндокриноциты с явными признаками повреждения — отечная цитоплазма, множество разрушенных «пустых» гранул, дисперсный хроматин. Полученные данные показывают, что энергетическое обеспечение функций инсулиноцитов включает в себя и аэробный цикл, и гликолиз, но активность метаболических процессов в клетках низкая, что может быть связано с исходным уровнем клеточного потенциала при латентном диабете.

Заключение

Таким образом, у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе преобладает гликолитический путь метаболизма в организме, но степень утилизации глюкозы и активность гликолиза понижены. Достижение организмом высокого уровня работоспособности у собак с различным состоянием углеводного обмена сопряжено с развитием выраженных изменений клеточного метаболизма инсулиноцитов панкреатических островков поджелудочной железы. У животных с нарушенной толерантностью к глюкозе низкий уровень процессов энергообеспечения в клетках сопровождался полиморфными структурными изменениями В-эндокриноцитов, демонстрирующими признаки напряжения и снижения функциональной активности клеток.

Литература

1. Будихина, А. С. Роль гликолиза в иммунном ответе / А. С. Будихина, М. В. Пащенко. — Текст : непосредственный // Иммунология. — 2021. — Т. 42, №1. — С. 5-20.

2. Горохов, Н. М. Изменение активности отдельных ферментов сыворотки крови у спортсменов разных специализаций при выполнении кратковременной физической нагрузки / Н. М. Горохов, Л. В. Тимошенко. — Текст : непосредственный // Теория и практика физической культуры. — 2007. — № 10. — С. 27-9.
3. Коломиец, О. И. Особенности метаболических адаптационных изменений при различных физических нагрузках / О. И. Коломиец, Н. П. Петрушкина, Е. В. Быков. — Текст : непосредственный // Наука. Инновации. Технологии. — 2017. — № 1. — С.207-216.
4. Система морфометрического анализа изображения в медико-биологических исследованиях / А. Г. Кочетков, Е. В. Силин, В. Е. Савельев [и др.]. — Текст : непосредственный // Нижегородский медицинский журнал. — 1999. — № 1. — С. 54-57.
5. Меньшиков, И. В. Регуляция метаболизма углеводов и липидов при адаптации к физическим нагрузкам разной интенсивности / И. В. Меньшиков, Р. С. Суздальницкий, Е. А. Мадера.- Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2004. — № 8. — С. 216-21.
6. Можейко, Л. А. Показатели метаболического статуса инсулиноцитов поджелудочной железы крысят, родившихся в условиях холестаза / Л. А. Можейко. — Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2. — С. 12-4.
7. Никонова, Л. Г. Структурно-функциональная реорганизация поджелудочной железы при адаптации организма к динамическим двигательным нагрузкам / Л. Г. Никонова, В. В. Банин. — Текст : непосредственный // Архив анатомии и гистопатологии. — 2016. — № 2. — С. 33-40.
8. Abdulla, H. Physiological mechanisms of action of incretin and insulin in regulating skeletal muscle metabolism / H. Abdulla. — Text : visual // Curr. Diabetes Rev. — 2014. — 10 (5) : 327-35.
9. Maechler, P. Mitochondrial function and insulin secretion / P. Maechler. — Text : visual // Mol. Cell. Endocrinol. — 2013. — 379 (1) : 12-8.

Никонова Лариса Геннадьевна (контактное лицо) — профессор, д.м.н., кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. Адрес: г. Нижний Новгород, ул. Молдавская, 13, Nikonessa@inbox.ru 89202934175

М.А. Никонова¹, Т.Е. Казакова¹, И.С. Сесорова¹, И.Д. Димов², Н.Р. Карелина²,
А.А. Миронов³

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Институт молекулярной онкологии (IFOM), Milano, Italia

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ ЧЕРЕЗ ЭНТЕРОЦИТ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ ЛИПИДНОЙ НАГРУЗКИ И ПРИ ЕЕ ОТСУТСТВИИ

Работа посвящена актуальной проблеме клеточной биологии — транспорту липидов через энтероцит кишечной ворсинки. Исследование проводилось на крысах линии Вистар с применением просвечивающей электронной микроскопии и электронно-микроскопической томографии с 3D-реконструкцией. Экспериментально создавались избыточная и нормальная липидные нагрузки. Было показано, что в условиях нормальной нагрузки липиды поступают в энтероцит путем диффузии в плазмолемму энтероцита и по мембранной непрерывности перетекают в цистерны агранулярного эндоплазматического ретикулума. Оттуда липиды без участия COPII-производных везикул транспортируются в комплекс Гольджи и проходят через стопку, концентрируясь на его транс-полюсе. Из межконтантной щели интердигитаций, ограниченных десмосомами, липиды выдавливаются в область базальной мембраны за счет сокращения актиновых микрофиламентов, связанных десмосомами. В случае высокой липидной нагрузки нарушается транспорт липидов из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи, что приводит к накоплению липидов в апикальной части цитоплазмы энтероцита.

Ключевые слова: электронная микроскопия, кишечная ворсинка, энтероцит, транспорт липидов.

M.A. Nikonova¹, T.E. Kazakova¹, I.S. Sesorova¹, I.D. Dimov², N.R. Karelina²,
A.A. Mironov³

¹ FSBEI HE «Ivanovo State Medical Academy» MOH Russia, Sheremetevsky Ave., 8, Ivanovo, 153012, Russia

² FSBEI HE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» MOH Russia, St. Petersburg, Russia

³ Institute of Molecular Oncology (IFOM), Milano, Italia

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LIPID TRANSPORT THROUGH THE ENTEROCYTE UNDER CONDITIONS OF HIGH LIPID LOAD AND IN ITS ABSENCE

The work is devoted to the actual problem of cell biology — lipid transport through the enterocyte of the intestinal villus. The study was carried out on Wistar rats using transmission electron microscopy and electron microscopic tomography with 3D reconstruction. Excessive and normal lipid loads were experimentally created. It has been shown that under normal loading conditions, lipids enter the enterocyte by diffusion into the enterocyte plasmolemma and flow along the membrane continuity into the cisternae of the agranular endoplasmic reticulum. From there, lipids without the participation of COPII derivatives of vesicles are transported to the Golgi complex and pass through the stack, concentrating at its trans-pole. From the intercontact gap of interdigitations limited by desmosomes, lipids are squeezed out into the area of the

basement membrane due to the contraction of actin microfilaments connected by desmosomes. In the case of a high lipid load, the transport of lipids from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex is disrupted, which leads to the accumulation of lipids in the apical part of the enterocyte cytoplasm.

Key words: *electron microscopy, intestinal villus, enterocyte, lipid transport.*

Введение

Возникновение пандемии ожирения, усугубляющееся повышенным потреблением жиров и продуктов, богатых энергией, обусловило возобновление научного интереса к роли кишечника в регуляции гомеостаза липидов [1]. Главным органом, в котором одновременно происходит активное переваривание пищевых жиров и всасывание липидов, является тонкая кишка. Ее слизистая оболочка имеет многочисленные выросты — кишечные ворсинки, покрытые эпителием, где главной клеткой, обеспечивающей процессы поглощения питательных веществ, является энтероцит. Последовательность этапов транспорта липидов через энтероцит крысы описана в литературе [5, 6]. При этом остаются неясными следующие вопросы: каковы механизмы поглощения липидов энтероцитом и поступления их в цистерны эндоплазматического ретикулума (ЭР); как прехиломикроны (ПреХМ), синтезированные в ЭР, поступают в комплекс Гольджи (КГ) и проходят через стопку его цистерн; почему в ряде случаев отмечается нахождение значительных липидных капель в апикальной части цитоплазмы энтероцита.

Цель исследования

Изучить морфологическую характеристику транспорта липидов через энтероцит в условиях высокой липидной нагрузки и при ее отсутствии.

Материал и методы исследования

Проксимальная часть тонкой кишки изучалась у половозрелых крыс-самцов линии Вистар массой 200 г. Животные были разделены на 3 группы: контроль — после 24-часового голодания; с липидной нагрузкой — после перорального введения 2 мл кукурузного масла; без липидной нагрузки — крысы, получившие химус от крысы-донора. Крысам-донорам химуса также перорально вводили 1,5 мл кукурузного масла, через 60 минут у них отбирали химус и сразу вводили в проксимальный отдел тонкой кишки крыс второй группы.

В работе с животными руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», 1977 г., Хельсинской декларацией 1975 г. в ее редакции от 2000 г. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (протокол №5 от 05.12.2018).

Все манипуляции проводились под наркозом (смесь золетила и рометара в соотношении 3/1 в дозировке 0,25 мл/100 г массы тела). Животные были выведены из эксперимента до истечения времени действия наркоза раствором хлорида калия в дозе 1–2 ммоль/кг внутрисердечно. Экспериментальный материал фиксировался в 2,5 % глутаровом альдегиде на какодилатном буфере (0,05 М, pH 7,2) и изучался комплексом электронно-микроскопических методов (просвечивающая электронная микроскопия, электронно-микроскопическая томография с 3D-реконструкцией). Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Энтероцит апикальной части кишечной ворсинки крысы после 24-х часового голодания имеет типичное для кишечного эпителия строение: выражена щеточная каемка; ядро сферической или эллиптической формы занимает центральное положение в клетке; эндоплазматический ретикулум представлен короткими цистернами, расположенными в непосредственной близости от комплекса Гольджи; КГ локализуется над ядром, его дискретные стопки расположены параллельно базолатеральной части плазмолеммы.

Через 60 минут после перорального введения крысам 2 мл кукурузного масла в цистернах агранулярного ЭР обнаруживаются липидные частицы диаметром от 10 до 150 нм, часть из которых сливается и сегрегируется в цитоплазму клетки. Субапикальная часть плазмолеммы также содержит липидные капли размером от 110 до 360 нм.

Цистерны КГ имеют значительные расширения латерального края, заполненные липидными частицами диаметром 30-60 нм. Количество липидных частиц увеличивается по направлению от цис- к транс-полюсу стопки в среднем в 4 раза. Липидные частицы скапливаются в мешкообразных мембранных переносчиках, часть из которых остается связанной с транс-сетью КГ. Значительное количество липидов концентрируется в просвете интердигитаций, межконтактная щель которых расширена. Также липиды регистрируются в области базальной мембраны эпителиального пласта и в собственной пластинке кишечной ворсинки.

По мнению исследователей, появление липидных капель в цитоплазме апикальной части энтероцита после кормления животных жирами свидетельствует об избыточной липидной нагрузке. Принято считать, что липидные капли формируются в результате выхода триглицеридов из бислоя мембран ЭР при дефиците молекул, необходимых для синтеза ПреХМ [8, 9]. Липидные капли могут вновь использоваться для сборки липопротеинов, поэтому им отводится важная роль в контроле триглицеридемии и синтезе липопротеинов в кишечнике [7].

Мы предположили, что введение крысе перорально 2 мл кукурузного масла приводит к состоянию высокой липидной нагрузки. Для доказательства этой гипотезы была разработана модель, исключая данное состояние. Моделирование липидной нагрузки, близкой к физиологической норме, осуществлялось путем введения в проксимальную часть тонкой кишки крысы химуса от крысы-донора.

Через 5 минут после введения химуса липиды обнаруживаются на верхушке микроворсинки, в апикальной и базолатеральной частях бислоя плазмолеммы энтероцита выше зоны плотного контакта. Через 10 минут липиды достигают цистерн ЭР, расположенных в непосредственной близости от плотного контакта, и регистрируются в цис-цистерне КГ. Как предполагалось ранее, липиды транспортируются на мембрану ЭР с помощью цитозольных белков FABP (fatty acid binding proteins — белки, связывающие жирные кислоты) [4]. Однако трехмерная реконструкция ЭР выявила мембранные соединения между цистерной ЭР и плазмолеммой. Таким образом, с высокой долей вероятности можно говорить о возможности диффузии липидов из

просвета кишки в плазмолемму энтероцита, а оттуда в мембрану ЭР по указанным соединениям. Существуют различные гипотезы о механизмах транспорта липидов из ЭР в КГ, которые не имеют достоверного подтверждения.

Так первоначально предполагалось, что липиды переносятся посредством СОРІІ-производных везикул по аналогии с транспортом коллагена фибробластов и других крупных белков [3]. Однако в энтероцитах не обнаружены все субъединицы СОРІІ-комплекса а размер прехиломикрона существенно больше размера СОРІІ-производной везикулы.

Это противоречие снимала гипотеза о выходе ПреХМ из ЭР с помощью специализированных прехиломикрон-транспортирующих везикул (PCTV), которые генерируются при помощи цитозольного белка FABP1 и величина которых может адаптироваться к размеру транспортируемой частицы. При этом остается неясным, как в отсутствие белка Sar-1, необходимого для отщепления формирующейся везикулы от мембраны ЭР, может формироваться PCTV [2, 4].

Наше исследование не показало наличия на мембранах ЭР СОРІІ-производных почек. Тем не менее, с помощью трехмерной реконструкции КГ мы обнаружили тубулярное соединение цистерн ЭР, содержащих липиды с цис-цистернами КГ.

В течение 25 минут липиды проходят через стопку КГ, постепенно концентрируясь в латеральной части просвета цистерн от цис- к транс-полюсу, где формируются мешковидные транспортные переносчики с липидами. К 45 минуте эксперимента липиды регистрируются в межклеточном пространстве в области сложных пальцевидных соединений энтероцитов и базальной мембраны.

Заключение

Проведенное исследование уточняет транспортный путь липидов через энтероцит кишечной ворсинки. В условиях всасывания липидов, близких к физиологическим, моно- и диглицериды поступают в энтероцит путем диффузии в бислой плазмолеммы и на уровне плотного контакта ее базолатеральной части по мембранной непрерывности перетекают в мембраны цистерн агранулярного ЭР. Из ЭР прехиломикроны без участия СОРІІ-производных везикул транспортируются в КГ и проходят через его стопку, концентрируясь по направлению к транс-полюсу. Мембранные переносчики КГ доставляют хиломикроны в межклеточную щель интердигитаций, ограниченных десмосомами. Наличие актиновых микрофиламентов энтероцита, связанных десмосомами обеспечивает сокращение участка клетки в зонепальцевидного контакта и выдавливание хиломикронов в область базальной мембраны.

В случае высокой липидной нагрузки нарушается транспорт липидов из ЭР в КГ, что приводит к накоплению липидов в апикальной части цитоплазмы энтероцита.

Литература

1. Abumrad, N. A. Role of the gut in lipid homeostasis / N. A. Abumrad, N. O. Davidson. — Text : visual // *Physiol. Rev.* — 2012. — Vol. 92, № 3. — P. 1061–1085.
2. CD36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine / A. M. Nauli, F. Nassir, S. Zheng [et al.]. — Text : visual // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131. — P. 1197–1207.

3. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle / S. A. Siddiqi, F. S. Gorelick, J. T. Mahan [et al.]. — Text : visual // J. Cell Sci. — 2003. — Vol. 116, № 2. — P. 415–427.
4. Neeli, I. Liver fatty acid-binding protein initiates budding of pre-chylomicron transport vesicles from intestinal endoplasmic reticulum / I. Neeli, S. A. Siddiqi, S. Siddiqi. — Text : visual // J. Biol. Chem. — 2007. — 282. — P. 17974–17984.
5. Sabesin, S. M. Electron microscopic studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine / S. M. Sabesin, S. Frase. — Text : visual // J. Lipid Res. — 1977. — Vol. 18. — P. 496–511.
6. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption / I. S. Sesorova, N. R. Karelina [et al.]. — Text : visual // Histochem Cell Biol. — 2020. — Vol. 153, № 6. — P. 413–429.
7. The proteome of cytosolic lipid droplets isolated from differentiated Caco-2/ TC7 enterocytes reveals cell-specific characteristics / J. Bouchoux, F. Beilstein, T. Pauquai [et al.]. — Text : visual // Biology of the Cell. — 2011. — Vol. 103. — P. 499–517.
8. Triglyceride blisters in lipid bilayers: implications for lipid droplet biogenesis and the mobile lipid signal in cancer cell membranes / H. Khandelia, L. Duelund, K. I. Pakkanen, J. H. Ipsen. — Text : visual // PLoS One. — 2010. — Vol. 5.
9. Van Meer, G. Caveolin, cholesterol, and lipid droplets? / G. Van Meer. — Text : visual // Journal of Cell Biology. — 2001. — Vol. 152. — P. 29–34.

Сесорова Ирина Сергеевна (контактное лицо) аспирант кафедры анатомии, топографической анатомии, ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, irina-s3@yandex.ru, +79109860595

Н.В. Овчинникова, Г.С. Лазутина, С.В. Шаршкова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ УЧЕБНОЙ НАГРУЗКИ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ НА КАФЕДРЕ АНАТОМИИ РЯЗГМУ В СВЕТЕ НОВЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ

Целью нашей работы явилось проведение анализа учебной нагрузки студентов, обучающихся по специальности 31.05.03. Стоматология за период с 2018-19 учебного года по 2021-2022 учебного года, в связи с ее перераспределением в сторону сокращения аудиторной контактной работы, при некотором увеличении часов, выделенных на самостоятельную работу студентов. Направленность новых Федеральных Государственных Образовательных Стандартов (ФГОС) на приобретение студентами практических навыков и ориентацию их на самостоятельную работу момент конечно положительный, однако при этом мы видим в этом некоторую проблему. А именно студенты-первокурсники должны быть окружены контролем и помощью преподавателей при изучении теоретических дисциплин, особенно такой сложной и объемной, как анатомия. В связи с этим мы выработали некоторые меры, не идущие в разрез с последним действующим ФГОС.

Ключевые слова: рабочие учебные планы, тесты, ситуационные задачи, оценка знаний.

N.V.Ovchinnikova, G.S. Lazutina, S.V. Sharshkova

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ryazan

ANALYSIS OF CHANGES IN THE ACADEMIC LOAD AT THE FACULTY OF DENTISTRY AT THE DEPARTMENT OF ANATOMY RYAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY IN THE LIGHT OF NEW EDUCATIONAL STANDARDS

The purpose of our work was the analysis of the hourly workload of students studying in the specialty 31.05.03. Dentistry for several academic years, due to its redistribution in the direction of reducing classroom contact work, with a slight increase in the hours allocated for independent work of students. The focus of the new Federal State Educational Standards (FGOS) on the acquisition of practical skills by students and their orientation to independent work is certainly a positive moment, but at the same time we see this as a certain problem. Namely, first-year students should be surrounded by the supervision and assistance of teachers when studying theoretical disciplines, especially such complex and voluminous as anatomy. In this regard, we have developed some measures that do not go against the latest current FGOS.

Keywords: working curricula, tests, situational tasks, knowledge assessment.

Введение

В настоящее время актуализируется проблема подготовки будущих специалистов медицинского профиля к решению задач профессиональной деятельности врача, и в том числе на основе теоретических знаний, физических умений. Задачи профессиональной деятельности врача — это задачи профилактической, диагностической и лечебной деятельности, заявленные в ФГОС ВПО, с учетом того, что анатомия, является пропедевтической основой для изучения ряда специальных медицинских дисциплин, ее изучение вносит значительный вклад в подготовку

будущих врачей [4]. Отечественное медицинское образование встретило XXI век, преисполненное надежд на интеграцию с западными школами, что обеспечило бы высокую мобильность специалистов и знаний. В процессе обучения преподаватель ставит перед собой три учебно-организационные задачи: 1) подчинить процесс обучения управляющему воздействию преподавателя; 2) обеспечить активное участие в учебной работе на занятии как подготовленных студентов, так и не подготовленных; 3) установить непрерывный контроль над процессом усвоения учебного материала [3]. Сейчас исследователям уже не приходится сомневаться в том, что успеваемость студентов зависит от развития учебной мотивации, а не только от природных способностей [7]. Важную роль в обучении при этом приобретает современный подход к подаче материала и его наглядности и доступности для студентов.

Для достижения этих целей были внесены значительные изменения в Федеральные образовательные стандарты и учебные планы, проведена соответствующая работа на местах [6]. До 2020 года обучение студентов стоматологического факультета нашей кафедры проводилось в соответствии с ФГОС за № 96 от 09.02.2016 г. [1]. Новый ФГОС по специальности 31.05.03. Стоматология, утвержденный приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 12.08.2020 № 984, вступил в силу с первого сентября 2020–2021 [2]. Это внесло некоторые изменения в рабочий учебный план и рабочую программу для преподавания дисциплины «Анатомия» у студентов, обучающихся по этой специальности (табл. 1).

Цель исследования

Проведение анализа учебной нагрузки студентов, обучающихся по специальности 31.05.03. Стоматология за период с 2018–19 учебного года по 2021–2022 учебного года.

Материал и методы

Источником информации при изучении учебной нагрузки студентов-стоматологов явились рабочие учебные планы по дисциплине Анатомия, взятые за последние четыре учебных года. Основными моментами изучения стали: подсчет академических часов по семестрам, и всего; часов контактной работы, включающей в себя лекции и практические занятия; часов, отведенных на самостоятельную работу студентов. Нами были изучены изменения этих данных в сравнении за 2018–2019, 2019–2020 годы и в текущем 2021–2022 учебном году. Данные за 2020–2021 учебный год были такими же, как в 2019–2020 учебном году.

**Нагрузка в академических часах по годам, семестрам
и видам учебной деятельности студентов**

Учебный год	Вид учебной деятельности	Академические часы			
		в первом семестре	во втором семестре	в третьем семестре	итого
2018–2019	Всего	72	90	126	288/8 з.е.
	Контактная работа	66	62	54	182
	Лекции	18	20	18	56
	Практические занятия	48	42	36	126
	Самостоятельная работа студента	6	28	36	70
	Контроль (экзамен)	—	—	36	36
2019–2020	Всего	108	144	—	252/7 з.е.
	Контактная работа	62	58	—	120
	Лекции	10	6	—	16
	Практические занятия	62	58	—	120
	Самостоятельная работа студента	46	50	—	96
	Контроль (экзамен)	—	36	—	36
2021–2022	Всего	108	144	—	252/7з.е.
	Контактная работа	64	68	—	132
	Лекции	12	8	—	20
	Практические занятия	52	60	—	112
	Самостоятельная работа студента	44	40	—	84
	Контроль (экзамен)	—	36	—	36

Результаты и обсуждение

Данные учебной нагрузки, приведены в таблице. Анализ перераспределения учебных часов показал следующие изменения. Общее количество академических часов уменьшилось с 288 до 252, что составило 36 уч. часов (12,5 %). Сократилось и количество семестров с трех до двух. Это привело к общему сокращению числа практических занятий и лекций в каждом семестре. Количество лекционных часов сократилось значительно — с 56 до 20 на 36 уч. часов (55,6 %). Академическая нагрузка, отведенная на практические занятия, уменьшилась не значительно, всего на 14 часов (11,1 %). Это связано с увеличением продолжительности занятий с 3,2 до 4 учебных часов, однако произошло их количественное уменьшение. Вместо 44 занятий за три семестра в 2018–2019 уч. году, их оказалось 28 при двухсеместровом обучении в этом году. Объем самостоятельной работы студентов увеличен на 14 часов, то есть с 70 до 84 уч. часов (16,7 %). Промежуточную аттестацию в виде экзамена (36 уч. часов), в

соответствие с новым рабочим учебным планом студенты проходят не в зимнюю сессию на втором курсе — в конце третьего семестра, а в летнюю сессию в конце первого курса обучения — во втором семестре. Такое нерациональное, по нашему мнению, перераспределение часов привело к трудностям, которые испытывают студенты при освоении материала. Главной целью обучения в современных условиях является оптимизация учебного процесса и повышение мотивации студентов к приобретению теоретических знаний и применению их в практической профессиональной деятельности. Первым шагом на пути модернизации учебного процесса явилось оснащение всех учебных комнат мультимедийной техникой и телемониторами, подключенными к компьютерам и системе интернета. Преподавателями кафедры был разработан полный набор учебно-методических материалов (вопросы, фотографии, схемы и рисунки) в виде презентаций, которые представляются студентам на всех занятиях в качестве демонстрационного материала. Также выделено специальное помещение для секционной работы и демонстрации влажных препаратов, оборудованное вытяжной вентиляцией и анатомическим столом. Пандемия Covid-19 внесла свои изменения в методическое обеспечение учебного процесса. А именно в весеннем семестре 2019–2020 учебного года университет был вынужден вести все виды преподавательской деятельности в дистанционном или гибридном режиме [5]. При этом полные курсы лекционного материала были выложены на портале нашего университета online.rzgtmu.ru, а также в системе Moodle, в виде презентаций и в аудио-формате по программам Skype и Zoom. В настоящее время практические занятия проходят в очном режиме, лекции в этом году по-прежнему остаются в дистанционном режиме. Отсутствие контакта профессоров и доцентов со студентами на лекциях обязывает преподавателей прорабатывать основной теоретический курс тем и разделов на практических занятиях для каждой группы студентов. С одной стороны это хорошо, так как продолжительность занятий позволяет практически подать материал в виде «микролекций», ответить на вопросы студентов в рабочем порядке. С другой стороны, такой подход, накладывает особую ответственность на каждого преподавателя, в плане единой концепции подачи теоретического материала и контроля знаний студентов на практических занятиях. В связи с этим нами разработана система проведения тестового контроля по всем темам и разделам анатомии. Тестовые задания демонстрируются на экране телемонитора и представляют собой схемы и фотографии препаратов с вопросами. Студент должен выбрать правильный ответ или ответы из предложенных на экране. На каждом занятии проводятся два теста «на входе» для оценки готовности студента к занятию и «на выходе», для контроля усвоения материала и работы на занятии. А также, по окончании изучения какого-либо раздела дисциплины, студенты под контролем преподавателя решают ситуационные задачи с разбором клинических случаев. Одним из имитационных методов обучения в вузе, предложенный Смолкиным А.М., является проведение деловых игр [8]. У нас на кафедре в этом направлении проводятся ежегодные «Анатомические игры» и Олимпиада по анатомии. Данные мероприятия, как бы подводят итог годовой работы студентов, мотивируют их на дальнейшую работу по изучению топографической анатомии головы и шеи и оперативных вмешательств в этих областях.

Заключение

Таким образом, мы стараемся делать занятия более наглядными и разнообразными в плане опроса и объяснения. Однако большой объем материала, который студент должен запомнить в течение года, не сопоставим с его способностями. Увеличение времени на самостоятельную работу, в ущерб контактной работе с преподавателем ограничивает возможности студентов первокурсников, только адаптирующимся в стенах университета. Особенно это относится к студентам стоматологического факультета, которые должны кроме общей дисциплины «Анатомии», освоить еще специальную часть – по разделу «Анатомия головы и шеи». Сокращение числа практических занятий, лекций и уменьшение количества семестров, отведенных на изучение анатомии, приводит к снижению успеваемости и освоению дисциплины в целом. Увеличение продолжительности каждого занятия не решает этой проблемы. Мы очень надеемся, что предпринятые нами меры помогут как преподавателям, так и студентам-стоматологам в освоении теоретических и практических основ будущей профессии.

Литература

1. Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 31.05.03 «Стоматология» : Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 984 от 12.08.2020 года (Зарегистрирован 26.08.2020 № 59473). – Текст : электронный. – URL : <https://base.garant.ru/74561292/> (дата обращения: 20.09.2022).
2. Федеральный Государственный Образовательный Стандарт по специальности 31.05.03. «Стоматология». Приложение : Утвержден приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 12 августа 2020 г. № 984. – Текст : электронный. – URL : <https://base.garant.ru/74561292/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#friends>(дата обращения: 20.09.2022).
3. Горбатова, М. К. Методики преподавания в высшей школе : учебное пособие / М. К. Горбатова, М. А. Назипова ; Нижегородский государственный университет. – Нижний Новгород : ННГУ, 2012. – 53 с. – Текст: непосредственный.
4. Десненко, С. И. Диагностика мотивационно-ценностного элемента подготовки к решению задач профессиональной деятельности врача студентов медицинского вуза / С. С. Десненко, А. Н. Кобзарь. – Текст : непосредственный // Преподаватель XXI век. – 2019. – №2. – С. 66-79.
5. Особенности преподавания на кафедре анатомии РязГМУ в период пандемии Covid-19/ Г. С. Лазутина, Н. В. Овчинникова, Л. Н. Плаксина, О. Е. Гаврикова. – Текст : непосредственный // Основные направления обеспечения качества профессионального образования на современном этапе : материалы XXVI межрегиональной учебно-методической конференции Северного государственного медицинского университета. Архангельск, 28 окт. 2021 года. – Архангельск, 2021. – С. 80-82.
6. Павлов, А. В. Место дисциплины «Анатомия человека» в медицинском образовании XXI века» / А. В. Павлов. – Текст : непосредственный // Гены и клетки. – 2018. – Т. XIII, №2. – С. 89-91.
7. Профессиональная мотивация студентов медицинского вуза / А. М. Еникеева, Т. Р. Баймуратов, Э. Ф. Хамадеев [и др.]. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2016. – №21(125). – С.869-870.

8. Смолкин, А. М. Методы активного обучения : методическое пособие для преподавателей и организаторов профессионального и экономического обучения кадров / А. М. Смолкин. — Москва : Высшая школа, 1991. — 176 с. — ISBN 5-06-002142-4. — Текст : непосредственный.

Овчинникова Наталья Владимировна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры анатомии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail:Natalja.rzgmu@yandex.ru; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9., телефон 89106452002.

И.А.Одинцова, Р.К.Данилов, Д.Р.Слуцкая, С.Э. Русакова, О.Е.Миргородская, А.С.Комарова, А.В.Горбулич, Т.И. Березовская

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ НАУЧНОЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

В статье представлен материал о развитии и становлении научной гистологической школы Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова и её направлений исследований. На кафедре гистологии Военно-медицинской академии в разные годы возникли и успешно развивались многие фундаментальные направления гистологической науки: унитарная теория кроветворения, учение об эволюции тканей, концепция клеточно-дифференной организации тканей, учение о формировании функциональных гистионов в регенерационном гистогенезе. Со дня основания кафедры гистологии в 1868 году как самостоятельного подразделения академии и до настоящего времени накоплен большой опыт и отработана методика преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология». Начало формирования научной гистологической школы Военно-медицинской академии относится к концу XIX века, в период заведования кафедрой профессором А.А. Максимовым и внедрением в научные исследования экспериментального метода.

Ключевые слова: *Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, кафедра гистологии с курсом эмбриологии, научная школа, экспериментальный метод, А.А. Максимов*

I.A. Odintsova, R.K.Danilov, D.R.Slutskaia, S.E.Rusakova, O.E.Mirgorodskaya, A.S.Komarova, A.V.Gorbulich, T.I.Beresovskaya

FSBMEI HE «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry of defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

EXPERIMENTAL DIRECTION OF RESEARCH OF THE SCIENTIFIC HISTOLOGICAL SCHOOL OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY

The article presents material about the development and formation of the scientific histological school of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov and its research directions. At the Department of Histology of the Military Medical Academy many fundamental areas of histological science have emerged and successfully developed over the years: the unitary theory of hematopoiesis, the doctrine of tissue evolution, the concept of cell-differential organization of tissues, the doctrine of the formation of functional histions in regenerative histogenesis. Since the foundation of the Department of Histology in 1868 as an independent division of the Academy and up to the present time, a lot of experience has been accumulated and the methodology of teaching the discipline «Histology, Embryology, Cytology» has been worked out. The beginning of the formation of the scientific histological school of the Military Medical Academy dates back to the end of the XIX century, during the period of the head of the department by Professor A.A. Maksimov and the introduction of the experimental method into scientific research.

Key words: *Military Medical Academy, department of Histology with a course of Embryology, scientific school, experimental method, A.A. Maksimov*

Введение

Научная гистологическая школа Военно-медицинской академии берет начало с периода руководства кафедрой профессором Александром Александровичем Максимовым, который возглавил её в 1903 году. Профессор А.А. Максимов создает на кафедре гистологическую лабораторию и внедряет в свои исследования соединительной ткани и крови метод тканевых культур. Основные фундаментальные вопросы гистологии разрабатывались научными коллективами под руководством академиков А.А. Заварзина и Н.Г. Хлопина, профессоров С.И. Щелкунова, Н.А. Шевченко, А.А. Клишова [1]. Предметом исследований научной гистологической школы Военно-медицинской академии под руководством профессоров Р.К. Данилова и И.А. Одинцовой и в настоящее время является изучение закономерностей эмбрионального гистогенеза и регенерационного процесса, в том числе при заживлении механических и огнестрельных ран, а также разработка концепции о регенерационных функциональных гистионах с применением разнообразных современных методов анализа.

Результаты и обсуждение

Александр Александрович Максимов возглавил кафедру в 1903 году. Научные исследования на кафедре были в основном посвящены изучению гистогенеза и межклеточных взаимодействий тканевых элементов крови и соединительной ткани [2]. Организация на кафедре гистологической лаборатории, оснащенной лучшим оборудованием того времени, создание культурального кабинета, вивария для содержания лабораторных животных послужили началом развития экспериментального метода исследования. До научных исследований профессора Максимова работы в области гистологии и клеточной биологии носили преимущественно описательный характер. Именно внедрение в морфологические исследования экспериментального метода легло в основу создания научной гистологической школы Военно-медицинской академии.

Многие из учеников профессора А.А. Максимова возглавляли кафедры гистологии в различных вузах нашей страны, а их научные работы легли в основу современных представлений о генетических отношениях клеток крови и соединительной ткани и имели важное значение для понимания патологических процессов в них. Использование метода прижизненного окрашивания пирроловой синью для изучения клеток соединительной ткани в норме и при воспалительном процессе описано в диссертации Сергея Сергеевича Чашина «О лимфоцитах и «блуждающих клетках в покое» соединительной ткани» (1912–1913) и в ряде других его работ. Сотрудниками кафедры были выполнены несколько работ с использованием метода тканевых культур, в том числе и слушателем академии Н.Г. Хлопиным. Его работа по культивированию эмбриональных тканей млекопитающих была удостоена золотой медали Конференции академии в 1922 году. Ученица профессора А.А. Максимова — Вера Михайловна Данчакова, изучавшая стволовые клетки и их дифференцировочные потенции, эмбриональный гемопоэз и внегонадное происхождение половых клеток, стала первой женщиной, защитившей диссертацию по гистологии в Императорской Военно-медицинской академии в 1907 году [3, 4].

С именем академика АН СССР Алексея Алексеевича Заварзина связано развитие эволюционно-гистологического направления исследований в России. Он сформулировал положение о том, что у всех представителей животного мира имеются четыре тканевые системы, и связано это с выполнением четырех общебиологических функций — защитной, обмена веществ, движения, реактивности. Главными объектами исследований были соединительная ткань и кровь, а методом — экспериментальное введение целлоидиновой трубки в качестве инородного тела и развитие асептического воспаления. Профессор А.А. Заварзин вместе с единомышленниками Ф.М. Лазаренко и Е.С. Данини опубликовал несколько работ, давших начало разработке проблемы межтканевых взаимодействий в организме. Представители научной школы гистологов-эволюционистов академика А.А. Заварзина — Юрий Александрович Орлов, Федор Михайлович Лазаренко, Гавриил Сергеевич Стрелин, Серафим Иванович Щелкунов, Лев Северианович Сутулов [5].

Академик АМН СССР Николай Григорьевич Хлопин — ученик профессора А.А. Максимова, выпускник Военно-медицинской академии, с курсантских времен увлекался гистологией. Он является одним из основоположников эволюционного направления в гистологии, создателем обоснованной им естественной системы тканей животного мира, занимался проблемами реактивности тканей и эволюционных изменений их свойств, опираясь на метод тканевых культур в сочетании с другими экспериментальными методами [6]. В тяжелые военные годы был заложен современный подход к изучению регенерационного потенциала тканей. Значимыми для цитологии являются исследования Н.Г. Хлопина, посвященные морфологии и механизму прижизненного окрашивания, изучение действия витальных красителей на кишечный эпителий, гиподерму и нефроциты полости тела дафний, эпителий почки, соединительнотканые элементы речного рака, тканевые элементы почти всех тканей аксолотля, брюхоногих моллюсков, насекомых. Эти исследования имели значение для изучения механизмов обмена веществ в клетках. Однако наиболее широко в его работах и работах его учеников был использован метод тканевых культур, который в сочетании с классическими гистологическими методами, оказался плодотворным для изучения гистобластических потенциалов нормальных и опухолевых тканей.

Разнонаправленные исследования как в области фундаментальной гистологии и эмбриологии, так и в области практической медицины, способствовали формированию вокруг Николая Григорьевича круга единомышленников. Профессор Н.Г. Хлопин, его ученики и сотрудники кафедры продолжали детальное экспериментально-гистологическое изучение различных типов эпителиальных тканей (мезотелий, эпителии эпидермального и энтеродермального типов, эпителий дыхательных путей), мезенхимы и соединительной ткани, мышечных тканей, тканей нервной системы, сосудистого эндотелия. Так постепенно формировалась мощная научная школа. Среди его учеников отметим профессора Николая Антоновича Шевченко (впоследствии он стал заведовать кафедрой гистологии 1-го Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова), Николая Николаевича Кочетова (впоследствии

— заведующий кафедрой гистологии Ярославского медицинского института). Будущий заведующий кафедрой гистологии Педиатрического медицинского института член-корреспондент АМН СССР Алексей Георгиевич Кнорре начинал работать с Н.Г. Хлопиным адъюнктом второго года, его исследования были посвящены изучению дифференцировки эмбриональных зачатков на ранних стадиях онтогенеза. А.Г. Кнорре принадлежит первое детальное описание в отечественной литературе двухнедельного человеческого зародыша, обозначенного «ВМА-1».

В 1957 году кафедру возглавил профессор Серафим Иванович Щелкунов, ученый с широким кругом научных интересов, который активно пропагандировал эволюционные принципы в гистологии, уделял большое внимание гистогенезам внезародышевых органов и малигнизированных тканей [7]. Научная работа на кафедре под руководством С.И. Щелкунова сопровождалась активным использованием разных методов исследования: метод гистоавторадиографии, гистохимические методы, позволившие изучить особенности распределения в клетке ДНК и РНК в эмбриогенезе и экспериментальных условиях; метод тканевых культур с прижизненным изучением в прозрачных камерах; микрокиносъемка живых тканей; фазовоконтрастная и аноптральная микроскопия; люминисцентная микроскопия; цитоспектрофотометрия; электронная микроскопия. Такой широкий набор методов исследований позволил изучать проблему реактивности и регенерации клеток и тканей в условиях экстремального воздействия механических, термических, радиационных факторов более детально. С 1976 года тематика научных исследований на кафедре приобретает выраженную военно-медицинскую направленность, проводится гистогенетический анализ раневого процесса.

Профессор Алексей Андреевич Клишов — ученик С.И. Щелкунова, разрабатывал концепцию клеточно-дифференционной организации тканей, системно-структурной организации гистогенеза, которую обосновал данными о механизмах детерминации, пролиферации, дифференциации и гибели клеток, а также гистогенетическую теорию реактивности и регенерации тканей. А.А. Клишов сохранял преемственность в основных направлениях научных исследований и проводил изучение закономерностей гистогенеза, реактивности и регенерации тканей с применением большого набора методов (гистоавторадиография, гистохимическое окрашивание, электронная микроскопия) и экспериментальных моделей нанесения кожно-мышечных ран и костных переломов для изучения посттравматической регенерации тканей кожи, скелетной мышечной, костной [8, 9].

Научная и педагогическая деятельность А.А. Клишова во многом способствовала развитию гистологии в различных регионах страны, объединению гистологов и оказала влияние на повышение методологического уровня гистологических исследований. Он являлся авторитетом в гистологии мышечных тканей и создателем школы миогистологов. Среди его учеников известные учёные, профессора, заведующие кафедрами гистологии медицинских вузов нашей страны: Д.В. Баженов, Л.Н. Кочутина, А.Н. Махова, Л.М. Кулагин, В.А. Соловьёв, Н.В. Ямщиков, А.Л. Зашихин, Р.К. Данилов, И.А. Одинцова.

С 1991 года в течение 20 лет кафедрой руководил профессор Ревхатъ Константинович Данилов — миогистолог, ученик профессора А.А. Клишова. Под его руководством на кафедре были организованы лаборатория радиоавтографии и цитофотометрии, в научно-исследовательскую деятельность были внедрены современные методы исследования, разработаны приборы для количественной оценки функциональной активности клеток и тканей. Основные научные труды профессора Р.К. Данилова и его учеников посвящены изучению закономерностей развития, реактивности и регенерации тканей с различными камбиальными свойствами как в норме, так и в условиях боевой травмы. Были предложены новые методы оценки фаз раневого процесса и регуляции заживления ран [10].

Профессор И.А. Одинцова — ученица профессора А.А. Клишова и профессора Р.К. Данилова, руководитель научной гистологической школы Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова бережно сохраняет общую фундаментальную канву изучения проблемы гистогенеза и регенерации тканей и наполняет ее актуальным и современным содержанием. Широко анализируется регенерационный гистогенез с позиций различной камбиальности тканей и регионарных стволовых клеток, разработана модель функционально-гистионной организации посттравматического гистогенеза в огнестрельной кожно-мышечной ране, расширены представления о механизмах гибели клеточных и тканевых элементов, а также межтканевых корреляциях в этих условиях. Предложены и научно обоснованы современные методы гистологического исследования раневого процесса, среди которых ведущим является экспериментально-гистологический анализ заживления ран. Методы исследования, которые применяются в научной работе — световая и электронная микроскопия, цито- и гистохимия, цитоспектрофотометрия, щелочная диссоциация тканевых структур, иммуногистохимические реакции, изготовление полутонких срезов, морфометрия, статистический анализ. Ряд методов адаптирован для обработки эмбриологического материала [11, 12].

Гистологическая научная школа в течение последних 40 лет регулярно организует Всероссийские научные конференции, посвященные актуальным фундаментальным и прикладным проблемам гистологии. Свои первые научные работы в рамках основных направлений, традиционных для кафедры, выбирают курсанты и студенты — участники гистологической секции ВНОКС. Под руководством преподавателей в лабораториях кафедры проводится экспериментальная работа, приготовление гистологических препаратов, морфометрия и анализ полученных результатов. Результаты своих работ курсанты и студенты — члены кружка Военно-научного общества курсантов и студентов (ВНОКС) представляют на ежегодных учебно-научных конференциях, проводимых перед экзаменационной сессией. В академии проводят встречи с известными учеными — руководителями научных школ, где профессор И.А. Одинцова рассказала об истоках становления гистологической научной школы Военно-медицинской академии и основных направлениях научной деятельности кафедры.

Заключение

Научная деятельность кафедры в разные исторические периоды имела свои особенности и постепенно совершенствовалась в связи с новыми достижениями науки и развитием новых методов исследований. На современном этапе кафедральный коллектив бережно сохраняет традиции и ищет новые подходы к решению вопросов гистогенеза, реактивных изменений и регенерации тканей, основываясь на фундаментальных теоретических положениях гистологии и эмбриологии, внедряет новые научные факты в учебный процесс.

Литература

1. Одинцова, И. А. Организационно-методические и научно-педагогические аспекты деятельности кафедры гистологии Военно-медицинской академии / И. А. Одинцова. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник научных трудов. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2018. — Вып. 5 : Гистогенез, реактивность и регенерация тканей / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — С. 8-16.
2. Деев, Р. В. Экспериментально-гистологический анализ соединительной ткани и крови (к 140-летию профессора А. А. Максимова) / Р. В. Деев, И. А. Одинцова. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2015. — Т. 147, N 2. — С. 90-94.
3. Русакова, С. Э. Эволюционно-гистологические исследования доктора медицины Веры Михайловны Данчаковой / С. Э. Русакова, И. А. Одинцова, Д. Р. Слуцкая. — Текст : непосредственный // Гены и клетки. — 2020. — Т. XV, N 3. — С. 8-13.
4. История кафедры гистологии с курсом эмбриологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (1868-2018) / под ред. И. А. Одинцовой. — Санкт-Петербург : ВМедА, 2018. — 232 с. — Текст : непосредственный.
5. Гололобов, В. Г. Научная школа гистологов-эволюционистов академика А. А. Заварзина / В. Г. Гололобов. — Текст : непосредственный // Гены и клетки. — 2015. — Т. 10, N 2. — С. 6-10.
6. Данилов, Р. К. Николай Григорьевич Хлопин (к 100-летию со дня рождения) / Р. К. Данилов, В. Г. Гололобов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 1997. — Т. 112, N 4. — С. 106-110.
7. Хилова, Ю. К. Портрет учителя на фоне эпохи (к 105-летию со дня рождения Серафима Ивановича Щелкунова) / Ю. К. Хилова. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2009. — Т. 136, N 6. — С. 103-106.
8. Данилов, Р. К. Памяти профессора А. А. Клишова / Р. К. Данилов. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник научных трудов / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2010. — Вып. 2 : К 80-летию со дня рождения профессора Алексея Андреевича Клишова. — С. 8-14.
9. Одинцова, И. А. Слово об Учителе / И. А. Одинцова. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник научных трудов / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2015. — Вып. 4 : Учение о тканях. Гистогенез и регенерация. — С. 8-11.
10. Данилов, Р. К. Раневой процесс: гистогенетические основы / Р. К. Данилов ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. — Санкт-Петербург : ВМедА им. С. М. Кирова, 2008. — 379 с. — Текст : непосредственный.
11. Одинцова, И. А. Современные аспекты гистологического анализа раневого процесса / И. А. Одинцова. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века : сборник научных трудов / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — Санкт-Петербург : ДЕАН, 2015. — Вып. 4 : Учение о тканях. Гистогенез и регенерация. — С. 51-53.

12. Экспериментально-гистологический анализ раневого процесса / И. А. Одинцова, С. Э. Русакова, Р. К. Данилов [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, N 2-3. — С. 159.

Слуцкая Дина Радиковна (контактное лицо) — доцент кафедры гистологии с курсом эмбриологии ФГБВОУ ВО «Военно медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кандидат биологических наук, доцент.

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37А, 8(812)292-32-57, e-mail: dina_hanieva@mail.ru

К.А.Пазиненко М.В., Сметанина, Н.Н. Чучкова

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России

УМЕРЕННАЯ ФОРМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У КРЫС, ВЫЗВАННАЯ ИЗБЫТОЧНЫМ ПОСТУПЛЕНИЕМ МЕТИОНИНА, СОПРОВОЖДАЕТСЯ АКТИВАЦИЕЙ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК И ПРИЗНАКАМИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Гипергомоцистеинемия может быть результатом самой разной этиологии и обычно умеренная ее форма (концентрация гомоцистеина в крови < 30 мкмоль/л) является наиболее распространенной в популяции человека и часто оказывается не диагностируемым в результате невыраженной симптоматики. Экспериментальная гипергомоцистеинемия, моделируемая у крыс в умеренной форме введением алиментарной добавки в виде пищевого метионина, оказывает выраженное влияние на печень и сопровождается формированием морфологических признаков, которые, в совокупности, можно охарактеризовать как начальную стадию фибротических изменений: снижение численной плотности гепатоцитов и увеличение доли стромального компонента, изменение микрососудистого русла и желчных протоков, активация звездчатых клеток печени. Выявленные параметры диктуют необходимость профилактических мероприятий защиты печени при выявлении состояния умеренной гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: умеренная форма гипергомоцистеинемии, печень, фиброз, звездчатые клетки печени

K.A.Pazinenko, M.V.Smetanina, N.N.Chuchkova

Izhevsk State Medical Academy

A MODERATE FORM OF EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN RATS CAUSED BY EXCESSIVE INTAKE OF METHIONINE IS ACCOMPANIED BY ACTIVATION OF STELLATE CELLS AND SIGNS OF LIVER FIBROSIS

Hyperhomocysteinemia can be the result of a variety of etiologies and its usually moderate form (homocysteine concentration in the blood < 30 mmol/L) is the most common in the human population and often turns out to be undiagnosed as a result of unexpressed symptoms. Experimental hyperhomocysteinemia, modeled in rats in a moderate form by the introduction of an alimentary supplement in the form of dietary methionine, has a pronounced effect on the liver and is accompanied by the formation of morphological signs, which, collectively, can be characterized as the initial stage of fibrotic changes: a decrease in the numerical density of hepatocytes and an increase in the proportion of the stromal component, changes in the microvascular bed and bile ducts, activation of stellate liver cells. The revealed parameters dictate the need for preventive measures to protect the liver when detecting a state of moderate hyperhomocysteinemia.

Keywords: moderate form of hyperhomocysteinemia, liver, fibrosis, stellate liver cells

Введение

Гипергомоцистеинемия как патологическое хроническое состояние может развиваться вследствие различных причин: дефект генов, метаболизирующих гомоцистеин; нарушение условий питания, приводящих к дефициту витаминов В(6), В(12) или фолиевой кислоты; хроническое употребление алкоголя, избыточное

употребление продуктов, богатых метионином [2, 7]. Умеренная форма гипергомоцистеинемии с концентрацией гомоцистеина в крови < 30 мкмоль/л, является наиболее распространенной в популяции человека. Большая часть (~85 %) поступающего с пищей метионина метаболизируется в печени. Железа играет центральную роль в метаболизме метионина и гомоцистеина, поскольку гомоцистеин является промежуточным звеном в метаболизме метионина. Нарушение функции печени приводит к изменению метаболизма аминокислот. Базовую роль в патогенезе изменений клеток и ткани печени при гипергомоцистеинемии играет цитотоксическое действие аминокислоты, вызванное окислительным стрессом [1].

К фиброзу печени приводят различные причины: это могут быть воспалительные процессы различной этиологии (инфекции, отравления, лекарственное поражение и т.п.), которые сопровождаются повреждением гепатоцитов, накопление в ткани печени клеток воспалительного ряда (нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов), формирование инфильтратов, активация звездчатых клеток печени (ЗКП) [8]. Активация ЗКП является результатом воспалительной активности иммунных клеток печени, преимущественно макрофагов [11]. Важная роль в патогенезе фиброза принадлежит изменению и пролиферации холангиоцитов [3, 5]. Однако механизмы, приводящие к этому состоянию, в целом сходны.

Цель работы

Проследить взаимосвязь гистогенетических изменений печени и формирования признаков фиброза в условиях умеренной гипергомоцистеинемии.

Материал и методы исследования

Работа проведена на белых крысах *Rattus norvegicus Berk* обоего пола № 30 с массой тела 200–220г. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (аппликационный № 656). Животные содержались с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г.). Эксперименты проводились в осенний период (октябрь-ноябрь), во второй половине дня. Группа интактных крыс включала 6 особей, находящихся на стандартном питании экструдированным кормом со свободным доступом к воде. Для формирования гипергомоцистеинемии животным с кормом вводили пищевую добавку DL-метионин (DL-метионин кормовой 99 %, Бельгия) из расчета 0,15г/100 г массы тела в течение 4-х недель [15]. Уровень гомоцистеина в крови животных определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы AxisSheld (Великобритания). Печень животных после эвтаназии фиксировали в 10 % формалине, заливали в парафиновую среду Histomix, готовили серийные срезы органа, окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизон. При увеличении в 400 и 1000 крат, проводили подсчитывали количество гепатоцитов (штук на поле зрения), среднюю площадь гепатоцита (в мкм^2), площади (в мкм^2): центральной вены, междолькового желчного протока, общую площадь синусоидных капилляров в 100 мкм^2 , рассчитывали коэффициент Визотто [12]. Морфометрии

подвергали каждый 10 срез, на котором обсчитывались по 6 полей зрения, выбранных случайным движением объектива. Данные переводили на 100 мкм². Для характеристики популяции звездчатых клеток печени (ЗКП) было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к β SAM (гладкомышечный альфа-актин) — маркер активированных ЗКП. Срезы изучали с помощью люминесцентного микроскопа Nikon ECLIPSE E200, измерение интенсивности свечения иммунореактивного продукта в границах определенной области проводили на фронтальных срезах при помощи морфометрических программ Image ProInsite 8.0, Image J, оценивали в условных единицах (уе).

В работе использовался статистический метод с применением программ «Statistica 10,0» с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m). Результаты исследования были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные при сравнении показателей групп анализировали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с использованием программного обеспечения SPSS и Тьюки теста. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Формирование умеренной формы гипергомоцистеинемии (уфГГЦ) после алиментарной нагрузки метионином наступает через 4 недели после содержания животных на диете, обогащенной аминокислотой [15]. Количество гомоцистеина в крови к этому времени у животных экспериментальной группы достигает $28,9 \pm 2,65$ мкмоль/л против $8,5 \pm 0,6$ мкмоль/л в контроле. Морфологическое исследование состояния ткани печени показало, что на единицу площади ткани (100 мкм²) отмечается достоверное снижение количества клеток с $448,1 \pm 23,3$ (интактный контроль, ИК) до $256,2 \pm 15,5$ (уфГГЦ), в популяции преобладают мелкие клетки (с площадью $266,82 \pm 12,8$ мкм², в ИК — $378,57 \pm 14,5$ мкм²), соответственно увеличивается площадь, приходящаяся на межуточное вещество и сосудистый компонент. Вокруг сосудов, печеночных триад при уфГГЦ формируются лейко-лимфоцитарные инфильтраты, сосуды расширены, в венах отмечаются застойные явления. Так, площадь центральной вены достоверно ($p < 0,05$) увеличивается в 5,59 раз: с $4202,96 \pm 215,69$ мкм² (ИК) до $23499,51 \pm 3264,01$ (уфГГЦ). При окраске по ван Гизон вокруг сосудов отмечается разрастание соединительной ткани, однако необходимо отметить выраженную вариабельность данного показателя. Совокупная площадь синусоидных капилляров печени при уфГГЦ увеличивается в 1,92 раза (с $1617,96 \pm 123,56$ (ИК) до $3099,43 \pm 211,23$ соответственно, $p < 0,05$). Коэффициент Визотто, отражающий соотношение площади синусоидов к совокупной площади гепатоцитов также увеличивается (с $0,010 \pm 0,008$ в ИК до $0,045 \pm 0,01$ при уфГГЦ), что может быть обусловлено, с одной стороны, увеличением площади сосудистого русла и стромального компонента, с другой — снижением площади функциональной паренхимы железы, обусловленной уменьшением количества гепатоцитов. Известно, что гомоцистеин обладает цитотоксическим действием, вызывает оксидативный стресс и стресс ЭПР [14] — именно это может являться причиной указанных изменений.

Изменениям подвергаются и желчные протоки, входящие в состав печеночной триады. Так, диаметр протока при уфГГЦ достоверно ($p < 0,05$) увеличен на 36,38 % в сравнении с контролем ($s 13,44 \pm 1,23$ при ИК до $18,33 \pm 1,55$ – при уфГГЦ), площадь протока повышена в 2 раза ($152,50 \pm 27,88$ vs $299,61 \pm 52,72$). Из данных литературы известно, что формирование и прогрессирование фиброза обусловлено проникновением желчных кислот в подслизистую оболочку после начального повреждения холангиоцитов [4, 14].

Обязательными клетками, участвующими в фибротическом преобразовании печени являются звездчатые клетки печени (клетки Ито, липоциты, миофибробласты). Миофибробласты отсутствуют в нормальной печени, но быстро появляются на ранних стадиях экспериментального и клинического поражения печени [10]. Karin D. с соавт. [6] было высказано предположение, что активированные портальные фибробласты/миофибробласты работают как «миофибробласты для холангиоцитов», тогда как ЗКП работают как «миофибробласты для гепатоцитов». ЗКП располагаются в непосредственной близости с гепатоцитами, обеспечивая микроокружение последних за счет непосредственного контакта и паракринных взаимодействий [9]. Для визуализации ЗКП применяется выявление в них белков цитоскелета, например, гладкомышечного β -актина, что и было исследовано в эксперименте с моделированием уфГГЦ. У контрольных животных популяция ЗКП незначительна и составляет $105,77 \pm 8,97$ штук на поле зрения микроскопа. При уфГГЦ количество ЗКП увеличивается в 3,1 раза, составляя $324,33 \pm 13,21$. Тьюки-тест показал статистически значимое различие в количестве ЗКП между исследуемыми группами, $F(4, 58) = 70,324$, $p < 0,0001$. Увеличена также и экспрессия маркера ЗКП, оцениваемая по интенсивности свечения гистохимического продукта: с $24,45 \pm 0,11$ уе (ИК) до $36,63 \pm 0,21$ уе (уфГГЦ). Тьюки-тест показал статистически значимые различия в интенсивности экспрессии гладкомышечного β -актина между исследуемыми группами, $F(4, 8725) = 2100,06$, $p < 0,0001$. Таким образом, активированное состояние ЗКП при гипергомоцистеинемии провоцирует формирование фиброза даже при умеренной форме гипергомоцистеинемии.

Заключение

Таким образом, умеренная форма гипергомоцистеинемии, вызванная у экспериментальных животных экзогенной алиментарной нагрузкой метионином, приводит к формированию морфологических признаков, которые, в совокупности, можно охарактеризовать как начальную стадию фибротических изменений: снижение численной плотности гепатоцитов и увеличение доли стромального компонента, изменение микрососудистого русла и желчных протоков, активация звездчатых клеток печени. Выявленные параметры диктуют необходимость профилактических мероприятий защиты печени при выявлении состояния умеренной гипергомоцистеинемии.

Литература

1. Hyperhomocysteinemia is associated with severity of cirrhosis and negative impact after liver transplantation / R. A. Bhanji, M. Ma, V. G. Bain, A. J. Montano-Loza. — doi: 10.1111/liv.12979. — Text : electronic // *Liver Int.* 2016. — 36 (5) : 696-704.
2. Blachier, F. Sulfur-Containing Amino Acids and Lipid Metabolism / F. Blachier, M. Andriamihaja, A. Blais. — doi: 10.1093/jn/nxaa243. PMID: 33000164. — Text : electronic // *J. Nutr.* — 2020 Oct 1. — 150 (Suppl 1). — 2524S-2531S.
3. The Apelin-Apelin Receptor Axis Triggers Cholangiocyte Proliferation and Liver Fibrosis During Mouse Models of Cholestasis / Chen L., Zhou T., White T. [et al.]. — doi: 10.1002/hep.31545. PMID: 32964473. — Text : electronic // *Hepatology.* — 2021 Jun. — 73 (6) : 2411-2428.
4. Periductal bile acid exposure causes cholangiocyte injury and fibrosis / M. Dotan, S. Fried, A. Har-Zahav [et al.]. — doi: 10.1371/journal.pone.0265418. PMID: 35294492; PMCID: PMC8926245. — Text : electronic // *PLoS One.* — 2022. — Mar 16 ; 17 (3) : e0265418.
5. Regulators of Cholangiocyte Proliferation / Hall C., Sato K., Wu N. [et al.]. — doi: 10.3727/105221616X692568. PMID: 27412505; PMCID: PMC5494439. — Text : electronic // *Gene Expr.* — 2017. — Feb 10 ; 17 (2):155-171.
6. The characteristics of activated portal fibroblasts/myofibroblasts in liver fibrosis / D. Karin, Y. Koyama, D. Brenner, T. Kisseleva. — doi: 10.1016/j.diff.2016.07.001. PMID: 27591095; PMCID: PMC5079826. — Text : electronic // *Differentiation.* — 2016. — Sep. — 92 (3) : 84-92.
7. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance / J. Kim, H. Kim, H. Roh, Y. Kwon. — doi: 10.1007/s12272-018-1016-4. PMID: 29552692. — Text : electronic // *Arch Pharm Res.* — 2018. — Apr. — 41 (4) : 372-383.
8. Koyama, Y. Liver inflammation and fibrosis / Y. Koyama, D. A. Brenner. — doi: 10.1172/JCI88881. PMID: 28045404; PMCID: PMC5199698. — Text : electronic // *J Clin Invest.* — 2017 Jan 3. — 127 (1) : 55-64.
9. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells / V. K. Mishra, H. H. Shih, F. Parveen F. [et al.]. — doi: 10.3390/cells9051145. PMID: 32384763; PMCID: PMC7291143. — Text : electronic // *Cells.* — 2020. — May 6. — 9 (5) : 1145.
10. Activated hepatic stellate cells and portal fibroblasts contribute to cholestatic liver fibrosis in MDR2 knockout mice / T. Nishio, R. Hu, Y. Koyama Y. [et al.]. — doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.012. PMID: 31071368. — Text : electronic // *J Hepatol* — 2019. — Sep. — 71 (3):573-585.
11. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice / J. P. Pradere, J. Kluwe, S. De Minicis [et al.]. — doi: 10.1002/hep.26429. PMID: 23553591; PMCID: PMC3848418. — Text : electronic // *Hepatology.* — 2013. — Oct. — 58 (4) : 1461-73.
12. Characterization by morphometric model of liver regeneration in the rat / L. Vizzotto, F. Romani, V. F. Ferrario [et al.]. — doi: 10.1002/aja.1001850407. PMID: 2782284. — Text : electronic // *Am J Anat.* — 1989. — Aug. — 185 (4) : 444-54.
13. Fibrotic Events in the Progression of Cholestatic Liver Disease / H. Wu, C. Chen, S. Ziani [et al.]. — . doi: 10.3390/cells10051107. PMID: 34062960; PMCID: PMC8147992. — Text : electronic // *Cells.* — 2021. — May 5. — 10 (5) : 1107.
14. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis / X. Wu, L. Zhang, Y. Miao [et al.]. — doi: 10.1016/j.redox.2018.09.021. PMID: 30292945; PMCID: PMC6174864. — Text : electronic // *Redox Biol.* — 2019. — Jan 20 ; 46-59.

15. Динамика биохимических и цитологических показателей крови крыс при моделировании хронической алиментарной метионин-обусловленной гомоцистеинемии / К. А. Пазиненко, Н. Н. Чучкова, М. В. Сметанина [и др.]. — Текст : непосредственный // Биомедицина. — 2021. — Т.17, №2. — С.46-57.

Пазиненко Ксения Андреевна, ассистент кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России. Почтовый адрес: г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, адрес электронной почты k.pazinenko@yandex.ru, тел. +79042482428

И.Г. Пашкова, Е.А.Карелина, Е.В.Сиротинина, С.В. Бойко

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕХМЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ВИСОЧНОЙ КОСТИ В ПРОЕКТНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА

Данная статья посвящена разработке и созданию учебной 3D модели височной кости, позволяющей наглядно представить пространственное расположение и взаимоотношение находящихся в ней анатомически важных структур, что повышает эффективность и качество обучения студентов. Вовлечение студентов в проектную деятельность, предполагающую самостоятельное создание трехмерной анатомической модели, способствует развитию творческого подхода в приобретении знаний и профессиональных качеств будущего врача.

Ключевые слова: анатомия человека, трехмерная модель, компьютерная модель, височная кость.

I.G.Pashkova, E.A.Karelina, E.V.Sirotinina, S.V. Boyko

FSBEI HE «Petrozavodsk State University»

APPLICATION OF THREE-DIMENSIONAL TEMPORAL BONE MODELING IN THE PROJECT ACTIVITIES OF STUDENTS IN THE STUDY OF HUMAN ANATOMY

This article is devoted to the development and creation of a 3D educational model of temporal bone, which allows you to clearly represent the spatial location and relationship of anatomically important structures in it, which increases the efficiency and quality of student education. The involvement of students in project activities, which involve the independent creation of a three-dimensional anatomical model, contributes to the development of a creative approach in acquiring the knowledge and professional qualities of the future doctor.

Keywords: human anatomy, 3D model, computer model, temporal bone.

Введение

В различных отраслях медицины 3D технологии нашли свое применение. Отмечается значительный рост использования 3D цифровых приложений в образовательном процессе и, особенно, в анатомии, что требует усовершенствования технологии обучения студентов и решения задач по развитию их интеллектуального и творческого потенциала, самостоятельности в приобретении знаний [2, 8]. Процесс трехмерного моделирования различных органов человека требует хорошего знания анатомии, понимания пространственного расположения анатомических структур, а освоение материала дисциплины протекает успешнее при вовлечении студентов в исследовательскую деятельность, в ходе которой большое внимание уделяется деталям строения органов. Анатомическое моделирование способствует развитию творческого потенциала студентов, формированию системного мышления, закреплению полученных знаний и умений [3, 9].

Среди костей черепа височная кость является самой сложной, в которой находится множество каналов с проходящими в них нервами и кровеносными сосудами,

содержит в себе органы слуха и гравитации. У студентов в процессе изучения возникают большие трудности пространственного представления сложной анатомии височной кости. Важное клиническое значение представляет канал лицевого нерва, так как в случае патологии врачу следует точно определить сегмент, в котором локализована патология нерва. Для оценки анатомических особенностей строения височной кости, а также для визуализации в ней патологических процессов в отоларингологии активно используются многие современные методы исследований: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), 3D МРТ высокого разрешения. Знание анатомии височной кости является ключом к качественной и точной предоперационной диагностике, что позволяет врачам сделать верное заключение в выборе тактики оперативного вмешательства.

Цель исследования

Создание трехмерной модели височной кости с наполнением пирамиды мягкоткаными структурами.

Материал и методы

В проекте для разработки 3D модели височной кости была использована свободно распространяемая программа Blender (Официальный сайт разработчиков <http://www.blender.org/>). Приложение позволяет создавать качественные модели и поддерживает экспорт и импорт изображений в специальный формат для последующей трехмерной печати [4]. На основе готовой компьютерной модели в программе Blender применялся модификатор Decimate, который уменьшал количество вершин и граней меша с минимальными изменениями формы объекта, превращая его в малополигональный объект [7]. Созданная компьютерная модель височной кости была взята за основу для изготовления натурной модели. Разработку модели разбили на несколько этапов: чешуйчатую и барабанную части височной кости распечатали из пластика на 3D принтере, пирамиду изготовили из прозрачного листового пластика. Для этой цели деталь пирамиды компьютерной модели была выделена от основного объекта в отдельный меш и перенесена в программу для производства двухмерных рисунков из трехмерных Perakura Designer, тем самым получив бумажную развертку для выкройки деталей.

Результаты и их обсуждение

Существует большое количество самых разнообразных наглядных учебных пособий, моделей и муляжей, которые широко применяются для успешного изучения анатомии человека. Современные студенты все чаще используют при подготовке к занятиям продукты 3D-технологий: 3D-атласы анатомии человека. С внедрением цифровых технологий в процесс медицинского образования у преподавателей возникла необходимость применения самых разнообразных форм и методов подачи учебного материала [3]. Одним из эффективных методов обучения, с точки зрения практического применения полученных знаний, является метод анатомического моделирования, который в учебном процессе используется редко, преимущественно как учебно-исследовательская или проектная деятельность обучающихся.

На кафедре анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, патологической анатомии, судебной медицины Медицинского института Петрозаводского государственного университета имеется большое количество учебных макетов и муляжей, однако имеющаяся модель височной кости отражает лишь малую часть ее содержимого — орган слуха и равновесия. Каналы височной кости, а также их содержимое всегда вызывали сложности для понимания у студентов в ходе изучения анатомии.

В рамках проектной работы на кафедре было принято решение студентам самостоятельно изготовить натурную модель височной кости на основе компьютерной, которую они смоделировали с использованием специального программного приложения.

Существует ряд общих требований к свойствам, которым должны удовлетворять модели: адекватность, информативность, упрощенность, приемлемая для имеющегося времени и программных средств трудоемкость разработки модели [6]. Внешний вид будущей модели был представлен на основании данных требований. Главными элементами данной модели являлись мягкотканые структуры, проходящие внутри пирамиды кости. В связи с этим внешний вид кости решено было сделать упрощенным малополигональным, отражающим только общие анатомические особенности оригинала. Пирамида кости была выполнена из прозрачного пластика, чтобы визуализировать ее внутренние структуры: внутреннюю сонную артерию, лицевой нерв и его ветви (барабанная струна и большой каменистый нерв), структуры внутреннего уха, слуховые косточки, барабанную перепонку и преддверно-улитковый нерв.

Опираясь на созданную компьютерную модель височной кости, для модели из самозатвердевающей глины были изготовлены мягкотканые структуры, а для демонстрации нервов была использована медная проволока. В последующем готовая модель была закреплена на деревянной подставке, на которой был размещен лист условных обозначений.

Итогом работы стала натурная модель височной кости. Данная модель полностью повторяет сложную анатомию височной кости и дает возможность изучить пространственное расположение и взаимоотношения анатомически важных структур.

Заключение

Таким образом, процесс выполнения проекта студентами способствует более качественному усвоению материала, активизации самостоятельной познавательной деятельности студентов и умение работать в группе, развитию абстрактного мышления, получению и совершенствованию навыков работы в информационном пространстве. Творческая работа в выбранной теме поднимает эмоциональный настрой, снижает утомляемость, а полученный в итоге успешный результат повышает уровень самооценки и учебную мотивацию [5]. По мнению многих авторов, использование различных форм учебно-исследовательской деятельности и внедрение информационных технологий, повышающих мотивацию студентов к изучению дисциплины, существенно дополняют процесс преподавания анатомии человека [1].

Литература

1. Алексеева, Н. Т. Информационные технологии в процессе обучения студентов на кафедре анатомии человека / Н. Т. Алексеева, Н. П. Сереженко, А. А. Глухов. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2014. — Т.4, № 1. — С. 13-6.
2. Бодин, О. Н. Разработка визуальной модели сердца для обучения студентов-медиков / О. Н. Бодин, А. В. Кузьмин, А. Н. Митрошин. — Текст: электронный // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2007. — № 2. — С. 3-10. — URL: <https://elibrary./item.asp?id=13103385> (дата обращения:21.09.2022).
3. Денисов, О. Е. Информационная система для изучения анатомии человека / О. Е. Денисов, И. А. Левашов, А. В. Кузьмин. — Текст : непосредственный // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. — 2014. — № 2 (10). — С. 153–157.
4. Жорова, А. А. Возможности существующих технологий 3D-печати в медицине / А. А. Жорова. — Текст : непосредственный // Смоленский медицинский альманах. — 2018. — № 1. — С.107-110.
5. Анатомическое моделирование как дополнительный метод организации самостоятельной работы студентов медицинского университета в процессе изучения анатомии человека / О. С. Кульбах, Е. Р. Зинкевич, С. В. Леонтьев, Е. В. Торопкина. — Текст : непосредственный // Педагогический журнал. — 2019. — Т. 9, № 3-1. — С.173-180.
6. Леонова, Н. Л. Компьютерное моделирование : курс лекций / Н. Л. Леонова ; Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров. — Санкт-Петербург, 2015. — 88 с. — URL ; <http://www.nizrp.narod.ru/metod/kafpriklmatiif//9.pdf> (дата обращения:20.09.2022). — Текст : электронный.
7. Модификатор Decimate Blender 3D : [сайт]. — URL: <https://blender3d.com.ua/modifikator-decimate> (дата обращения: 20.09.2022). — Текст : электронный.
8. Степанов, А. Ю. Разработка трехмерной анатомически точной модели человека / А. Ю. Степанов, Д. В. Дягилев, А. А. Владимиров. — Текст : непосредственный // Наука, техника и образование. — 2016. — № 11 (29). — С. 28-32.
9. Третьякова, И. А. Моделирование как форма сопряженной познавательной деятельности студентов при изучении биологии / И. А. Третьякова. — Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2015. — № 12(1). — С. 106-110.

Пашкова Инга Геннадьевна (контактное лицо) — заведующий кафедрой анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, патологической анатомии, судебной медицины Медицинского института ФГБОУ «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ), доктор медицинских наук, доцент. 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина 33, E-mail: ingapashkova@yandex.ru, +79212206954

М.Б.Петрова¹, Е.А.Харитоновна¹, Н.В.Павлова¹, Е.В.Немытышева²

¹Кафедра биологии, ²кафедра патологической физиологии
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

ОСОБЕННОСТИ МИКРОМОРФОЛОГИИ ЭНДОТЕЛИЯ АОРТЫ КРОЛИКА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

В эксперименте на животных установлено, что атерогенная гиперлипопротеинемия сопровождается изменениями цитолеммы и органелл эндотелия, приводящими к нарушению биоэнергетики и истощению адаптивных возможностей клеток и ограничению внутриклеточных регенерационных процессов. Выявленные изменения ультраструктуры эндотелия могут характеризовать наиболее ранние изменения в развитии атеросклеротического поражения сосудов.

Ключевые слова: экспериментальная модель, кролики, гиперлипопротеинемия, эндотелиальные клетки, ультраструктурная организация

M.B.Petrova, E.A.Kharitonova, N.V.Pavlova, E.V.Nemytyshcheva
Tver State Medical University

PECULIARITIES OF MICROMORPHOLOGY OF THE RABBIT AORTIC ENDOTHELIUM IN EXPERIMENTAL HYPERLIPOPROTEINEMIA

In an animal experiment, it was found that atherogenic hyperlipoproteinemia is accompanied by changes in the cytolemma and organelles of the endothelium, leading to a violation of bioenergetics and depletion of adaptive capabilities of cells and limitation of intracellular regeneration processes. The revealed changes in the ultrastructure of the endothelium can characterize the earliest changes in the development of atherosclerotic vascular lesions.

Key words: experimental model, rabbits, hyperlipoproteinemia, endothelial cells, ultrastructural organization

Введение

Изучение сущности функций эндотелия и их нарушений показало его существенную роль в формировании критических состояний, в частности, тяжелых ожогов [1–3], патологии органов дыхания и сердечно-сосудистой системы [4–7]. В последние годы при обсуждении механизмов атероматозного поражения сосудистой стенки помимо иммуновоспалительных процессов принимается во внимание участие метаболических факторов, особенно липидной природы [8, 9]. Вместе с тем, недостаточность знаний о механизмах инициации воспалительных реакций на самой ранней стадии атерогенеза обуславливает актуальность изучения микроморфологических изменений эндотелия в условиях гиперлипопротеинемии.

Цель исследования

Изучение ультраструктурной организации эндотелия аорты кролика в условиях экспериментальной гиперлипидемии.

Материал и методы исследования

Эксперимент выполнен на 10 беспородных кроликах-самцах массой тела $2,95 \pm 0,1$ кг. Гиперлипидемию моделировали внутривенным введением 10 % жировой эмульсии для парентерального питания «Липофундин» производства

BraunMedical (Германия) ежедневно по 0,5 мл/кг в течение 30 дней [10]. При работе с кроликами руководствовались требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Приготовление препаратов из фрагментов стенки аорты для просвечивающей электронной микроскопии проводилось по стандартным протоколам пробоподготовки [11]. Префиксация и фиксация биоптатов осуществлялась в 2,5 % растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере pH=7,2–7,4. Постфиксацию проводили в течение трех часов при температуре 4°C 1 % раствором тетраоксида осмия. Для последующего обезвоживания использовали этиловые спирты возрастающей концентрации. Заливка материала осуществлялась в смесь эпоксидных смол аралдит и эпон. Полимеризация производилась в желатиновых капсулах в течение двух суток в термостате при 60°C. Срезы изготавливали на ультратоме PowerTomeX (Великобритания) и после предварительной инкубации с уранилацетатом контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу. Образцы просматривали и фотодокументировали под электронным микроскопом LVEM 5 (DeLong Instruments, Канада) при первичных увеличениях от 2000 до 22000.

Результаты и обсуждение

После окончания введения липидов у всех животных развилась дислиппротеинемия, которую можно охарактеризовать как атерогенную. Реакция на изменение липидного обмена выявлена на стороне всех структурных компонентов эндотелиоцитов аорты.

В условиях эксперимента наблюдается характерная трансформация рельефа цитолеммы, что проявляется в виде ее сложноконтурного выбухания в просвет сосуда. Подобное изменение поверхностного аппарата с одной стороны приводит к значительному увеличению площади обменной поверхности эндотелиоцитов и, как следствие, укреплению их связи со стенкой сосуда. Однако необходимо отметить и неблагоприятный эффект липидной нагрузки в виде утраты четкости контуров цитолеммы (рис. 1). Кроме того, массивные ядродержащие выпячивания в просвет сосуда могут оказывать негативное влияние на пристеночный кровоток.

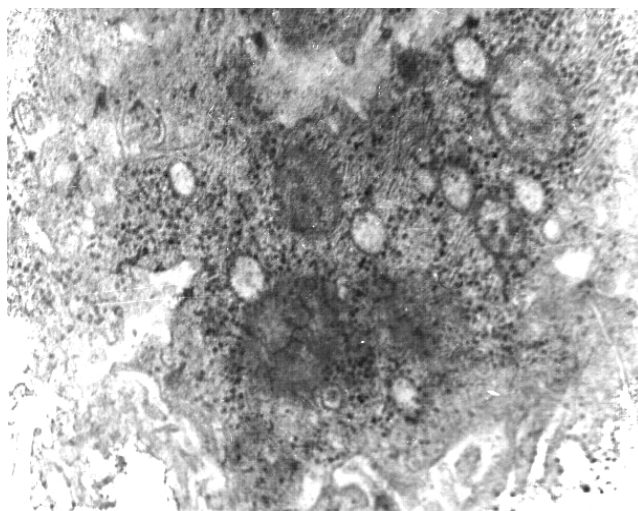


Рис. 1. Размытые контуры цитолеммы эндотелиоцита. $\times 20000$

В клетках эндотелия выявляются крупные, незначительно набухшие ядра округлой или овальной формы, с фестончатыми краями. Хроматин в ядерном матриксе распределен равномерно, с четкой визуализацией участков эухроматина в центре ядра и плотных, темных скоплений гетерохроматина, сосредоточенного в основном на периферии (рис. 2). Центральную часть ядра занимает просветленные участки кариолимфы, с равномерно включенными фрагментами гетерохроматина. Маргинально в ядре визуализируется гомогенно конденсированный гетерохроматин высокой оптической плотности. Определяется отчетливая двухконтурная кариолема с тенденцией к расширению перинуклеарного пространства (рис. 3).

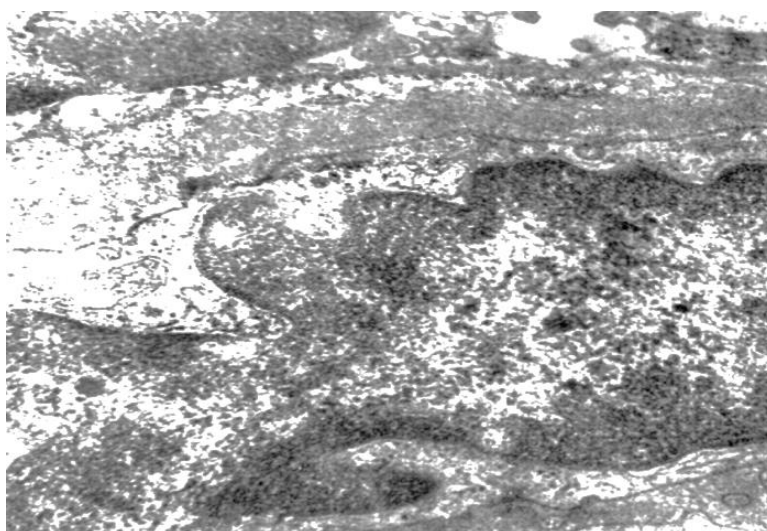


Рис. 2. Ядро эндотелиоцита с неравномерным распределением хроматина. $\times 17000$

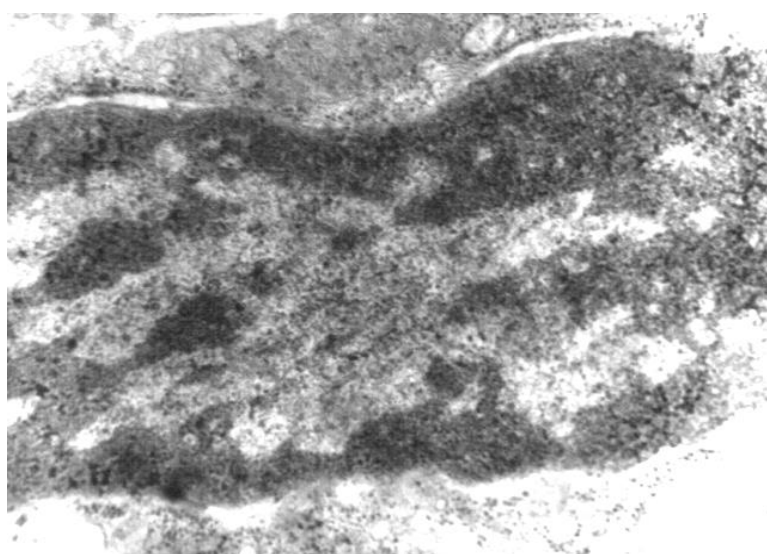


Рис. 3. Увеличенное перинуклеарное пространство ядра эндотелиоцита. $\times 17000$

В периферических участках эндотелиальных клеток наблюдается вакуолизация цитоплазмы, что указывает на отек или дегидратацию цитоплазматического матрикса со значительными колебаниями его электронной плотности.

Митохондрии, как высоко динамичные структуры, проявляют наиболее вариативные изменения, выражающиеся в изменении формы, размеров, состояния матрикса, количества крист. В ответ на липидную нагрузку нами отмечены часто встречающиеся альтеративно измененные митохондрии с разрушенными кристами либо миелиноподобные митохондрии (рис. 4, 5). Миелиноподобная трансформация этих органелл характеризуется отсутствием крист (выростов) внутренней мембраны, она располагается параллельно наружной, а межмембранное пространство расширено. Последствиями таких микроморфологических преобразований являются нарушение биоэнергетики митохондрий эндотелия, снижение ферментативной активности и, как следствие, скорости окислительного фосфорилирования [12, 13]. Кроме того, утрата полноценной работы митохондрий, обеспечивающих энергией общеклеточные процессы, нарушает многие метаболические механизмы, в том числе, направленные на поддержание функционирования ядра.

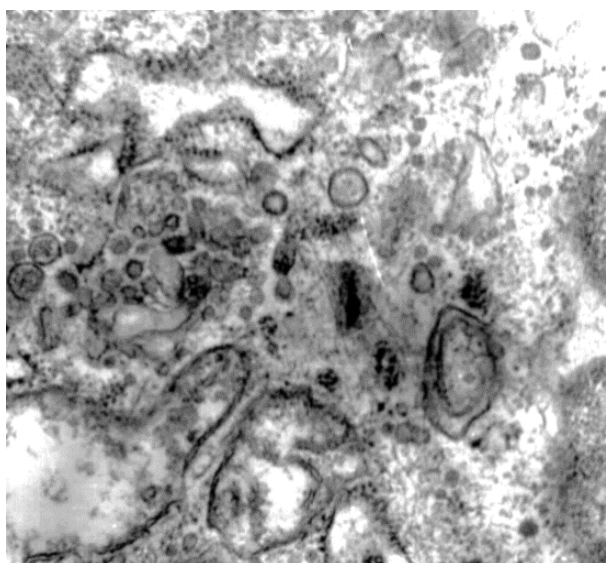


Рис. 4. Миелиноподобная трансформация митохондрий. $\times 20000$

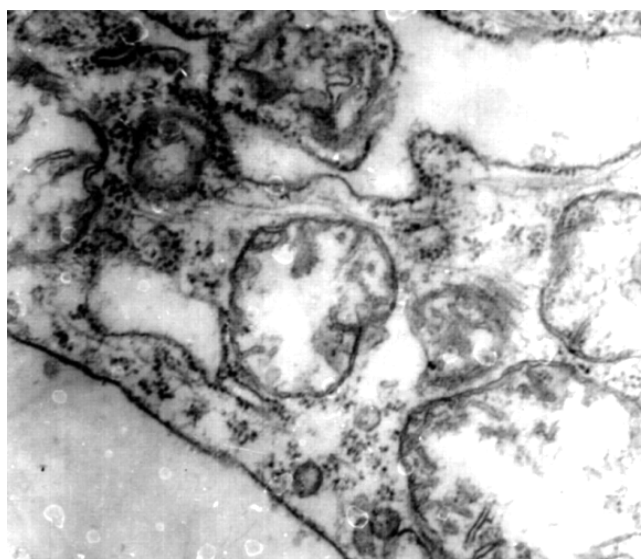


Рис. 5. Участок цитоплазмы эндотелиоцита аорты с разрушенными кристами. $\times 20000$

Реакция со стороны эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи выражается в виде гипертрофии и гиперплазии их компонентов, что свидетельствует о различной степени активности секреторно-пластических процессов в эндотелии аорты. Каналы цитоплазматического ретикулума протяженные, значительно расширенные, преобладает гранулярный тип его организации.

Особенно следует выделить значительную степень везикуляции цитоплазмы, при этом отмечается высокая интенсивность взаимодействия везикул с плазмолеммой (рис. 6). Чаще всего распределение везикул в цитоплазме неравномерное,

либо с тенденцией к образованию вдоль одной из поверхностей клетки, либо с интеграцией в цитоплазматическом матриксе. Неоднородность клеток по количеству везикул косвенно позволяет судить об их функции как компонента гистогематического барьера.

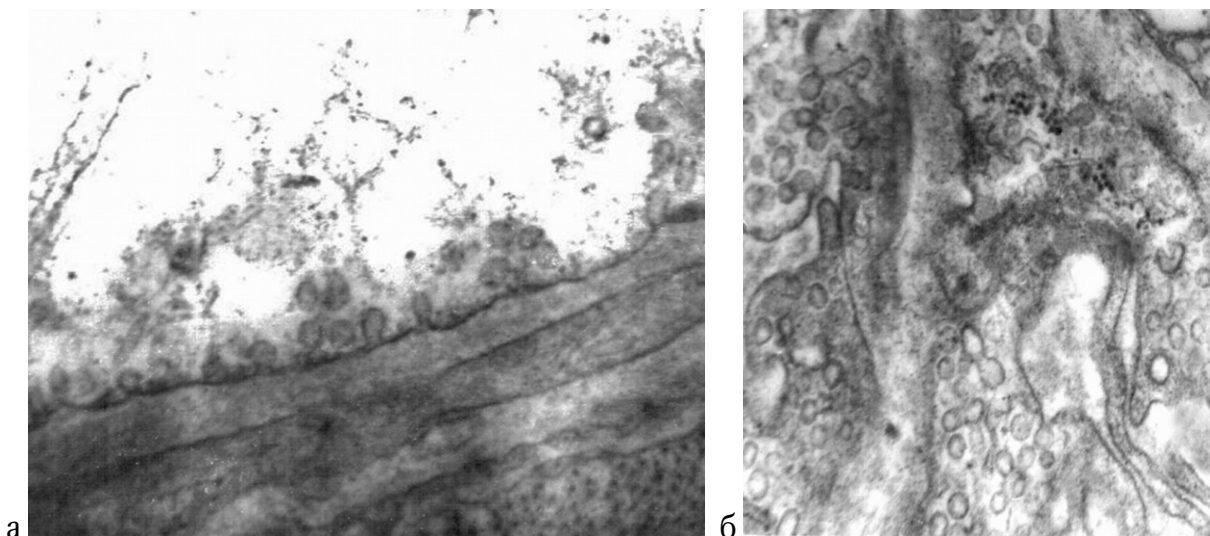


Рис. 6. Везикулы в подмембранном пространстве (а) и в матриксе цитоплазмы (б). $\times 22000, 20000$

Заключение

Липидная нагрузка, вызванная в эксперименте парентеральным введением липидов лабораторным животным, закономерно приводит к развитию атерогенной дислипидемии. По-видимому, этот фактор является пусковым моментом в структурной перестройке клеток сосудистой стенки. Реакция эндотелия аорты на изменение липидного обмена проявляется морфофункциональной гетерогенностью клеток. Экспериментальная атерогенная гиперлипотеинемия сопровождается выраженными изменениями цитолеммы и органелл эндотелия, приводящими к нарушению биоэнергетики и истощению адаптивных возможностей клеток, вследствие чего резко ограничиваются внутриклеточные регенерационные процессы. Выявленные изменения ультраструктуры эндотелия могут характеризовать наиболее ранние изменения в развитии атеросклеротического поражения сосудов.

Литература

1. Rotstein O. Oxidative stress generated by hemorrhagic shock recruits Toll-like receptor 4 to the plasma membrane in macrophages / K. A. Powers, K. Szaszi, R. G. Khadaroo, P. S. [et al.]. — DOI:10.1084/jem.20060943. — Text : electronic // J. Exp Med. — 2006. — 203 (8). — P. 1951-61.
2. Божедомов, А. Ю. Маркеры повреждения эндотелия при термической травме различной степени тяжести / А. Ю. Божедомов. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2012. — №2. — С. 27-30.
3. Семенова, А. С. Возможности улучшения результатов лечения пациентов с абдоминальным сепсисом на основе патогенетических принципов / А. С. Семенова, В. В. Моррисон, В. Н. Долишний. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2008. — № 7. — С. 23-28.

4. Визир, В. А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования сердечной недостаточности / В. А. Визир, А. Е. Березин. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. — 2000. — № 4. — С. 77-80.
5. Кароли, Н. А. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, А. П. Ребров. — Текст : электронный // Кардиология. — 2019. — Т.59, № 2S. — С. 47-55. — URL : <https://doi.org/10.18087/cardio.2486> (дата обращения: 20.09.2022).
6. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом / Д. К. Хусаинова, Ю. Э. Терегулов, И. Г. Салихов, Ф. Н. Мухаметшина. — Текст : электронный // Современные наукоемкие технологии. — 2005. — № 1. — С. 75-75. — URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=22096> (дата обращения: 11.05.2022).
7. Головченко, Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская. — Текст: электронный // Consiliummedicum Ukraina -2008. — № 11. — С. 38-40. — URL: <https://www.uf.ua/ru/nevropatolog-ru/obzor-sovremennyh-predstavlenyj-ob-endotelyalnoj-dysfunksyy/> (дата обращения: 22.09.2022).
8. Нагорнев, В. А. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В. А. Нагорнев, А. Н. Восканьянц. — Текст : непосредственный // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2006. — № 9-10. — С.66-74.
9. Немытышева, Е. В. Изучение теории патоаутокинеза на лабораторных животных при экспериментальной гиперлипидемии / Н. Е. Немытышева, Н. Е. Щеглова, М. Н. Калинин. — Текст : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — Том 9, № 5. — С. 146-149.
10. Калинин, М. Н. Атеросклероз : патофизиология, лечение, первичная профилактика / М. Н. Калинин, В. С. Волков, В. В. Заварин ; ГОУ Тверская ГМА Росздрава. — Тверь : Ред.-изд.центр Твер. гос. мед. акад., 2009. — 215 с. — ISBN 978-5-8388-0073-2. — Текст : непосредственный.
11. Уикли, Бренда С. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли ; ред. В. Ю. Поляков ; пер. с англ. И. В. Викторова. « Москва : Мир, 1975. « 324 с. — Текст : непосредственный.
12. Kuznetsov, A.V. Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity / A. V. Kuznetsov, R. Margreiter. — Text : visual // Int. J. Mol. Sci. — 2009. — Vol. 10. — P. 1911-1929.
13. Иванченко, М. В. Характер образования межмитохондриальных контактов в процессе онтогенетического формирования митохондриального аппарата в норме и в условиях гипоксического повреждения кардиогенеза / М. В. Иванченко, И. В. Твердохлеб. — Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени акад. И. П. Павлова. — 2014. — № 2. — С. 12-20.

Петрова Маргарита Борисовна (контактное лицо) — д.б.н., проф., заведующая кафедрой биологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, 4. Тел 8(4822)345232; email: pmargo-2612@mail.ru

Н.А. Попковский^{1,2}, А.Д. Лисовский¹, Д.А. Лисовский¹, П.С. Бобков^{1,2}, А.В. Федоров¹,
А.В. Дробленков^{1,2}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

АНАТОМО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КИССПЕПТИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС

Статья посвящена морфологическому анализу различных частей протяженных кисспептин-продуцирующих ядер гипоталамуса (КПЯГ) у половозрелых крыс. В результате объемной реконструкции наиболее крупного ядра аркуатного комплекса — медиального аркуатного ядра (MArcN) и крупного перивентрикулярного ядра (PevN), а также последующей количественно-морфометрической характеристики их кисспептин-продуцирующих нейронов (после иммуногистохимической идентификации гранул кисспептина) выделены подотделы ядер, являющихся основным источником данных регуляторных белков. Каудальная часть MArcN (на уровне bregma –3,6 mm) и передняя часть PevN (на уровне bregma –0,2 mm) являются подотделами соответствующих КПЯГ, содержащие наибольшее количество нейросекреторных клеток и тела их наибольшей площади. В связи с этим перечисленные подотделы КПЯГ предложены в качестве эталона для их последующих морфологических исследований, важных для оценки эффективности терапевтической коррекции различных форм гипогонадизма.

Ключевые слова: кисспептин-продуцирующие ядра гипоталамуса, медиальное аркуатное ядро, перивентрикулярное ядро, объемная реконструкция, нейросекреторные клетки, морфометрия.

N.A. Popkovsky^{1,2}, A.D. Lisovsky¹, D.A. Lisovsky¹,
P.S. Bobkov^{1,2}, A.V. Fedorov¹, A.V. Droblenkov^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

² St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia

ANATOMICAL AND HISTOLOGICAL FEATURES OF THE KISSPEPTIN- PRODUCING NUCLEI STRUCTURE IN THE RAT HYPOTHALAMUS

The article is devoted to the morphological analysis of various parts of the extended kisspeptin-producing nuclei of the hypothalamus (KPNH) in mature rats. As a result of volumetric reconstruction of the largest nucleus of the arcuate complex, the medial arcuate nucleus (MArcN) and large periventricular nucleus (PevN), as well as the subsequent quantitative and morphometric characterization of their kisspeptin-producing neurons (after immunohistochemical identification of kisspeptin granules), subdivisions of nuclei were identified, which are the main source of these regulatory proteins. The caudal part of MArcN (at the level of bregma –3.6 mm) and the anterior part of PevN (at the level of bregma — 0.2 mm) are subdivisions of the corresponding KPNH, containing the largest number of neurosecretory cells and the bodies of their largest area. In this regard, the listed subdivisions of KPNH are proposed as a reference for their subsequent morphological studies, which are important for assessing the effectiveness of therapeutic correction of various forms of hypogonadism.

Keywords: kisspeptin-producing nuclei of the hypothalamus, medial arcuate nucleus, periventricular nucleus, volumetric reconstruction, neurosecretory cells, morphometry.

Введение

Выработка гипоталамического гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), определяющего половую дифференцировку, ее задержку или патологические нарушения опосредована, главным образом, пре- и постсинаптическими эффектами регуляторных пептидов и ГАМК, которые синтезируют нейроны преоптического и медиобазального комплексов гипоталамических ядер [1, 2]. Киспептины усиливают электрическое возбуждение ГнРГ-нейронов, потенцируют влияние ГАМК на G-белки мембран их синапсов [3, 4], тем самым увеличивая экспрессию мРНК и секреторную активность клеток [5].

Тела ГнРГ-нейронов в небольшом количестве распределены по всему гипоталамусу [6]. Небольшое их число содержится в комплексе аркуатных ядер и перивентрикулярном гипоталамическом ядре [7], тогда как аксоны ГнРГ-нейронов образуют густую сеть в области срединного возвышения [8]. Основным типом нейронов аркуатных и перивентрикулярного ядер являются ассоциативные (по отношению к ГнРГ-нейронам), синтезирующие киспептины и другие регуляторы синтеза ГнРГ. Доля последних от общего числа нейронов аркуатных ядер мозга у грызунов составляет не менее 86 % [9], причем они образуют синапсы на телах и отростках ГнРГ-нейронов самих аркуатных ядер [7, 10].

Несмотря на огромный исследовательский интерес к моделированию мужского и женского гипогонадизма с целью поиска наиболее эффективных фармакологических способов его коррекции [11] в настоящее время отсутствует морфологически обоснованный выбор тех подотделов протяженных КПЯГ, которые могли бы быть предложены в качестве «эталоны нормы».

Цель исследования

Установление основного источника регуляторных пептидов на основании анализа количества, площади тел нейронов и объемной характеристики различных частей КПЯГ.

Материал и методы

Головной мозг 8 интактных половозрелых самцов крыс Вистар в возрасте 6 мес (масса 200–220 г) через 3 минуты после декапитации фиксировали в 9 % растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной схеме.

Исследовали 50 фронтальных серийных срезов гипоталамуса (толщиной 3 мкм) выполненных через одинаковый интервал после окрашивания методом Ниссля. Целые окрашенные фронтальные срезы в составе каждого гистологического препарата фотографировали, используя сканер Pannoramic Viewer (Венгрия). После идентификации в срезах КПЯГ, осуществляемой согласно стереотаксическому атласу [12], при помощи морфометрической программы 3DHISTECH (Венгрия) производили фотографии частей этих ядер стандартной площади (3 x 3 мм), которые загружали в программу объемного реконструирования Reconstruct [13, 14]. Объемную реконструкцию КПЯГ и топографически значимых смежных структур составляли, используя функцию сглаживания контура поверхности фигур [13].

Структурно-топографические особенности КПЯГ были обнаружены в 5-ти подотделах, которые затем были подвержены более глубокому морфологическому анализу. Для верификации доли киспептин-продуцирующих нейронов среди их общего количества в исследованных подотделах КПЯГ выявляли гранулы белков семейства киспептинов (КП), используя мышинные поликлональные антитела (Cloud-Clone Corp., Китай) в концентрации 500 mg/ml. Вторичные биотинилированные антитела применяли из набора VECTASTAIN ABC, США. Связанные антигены проявляли диаминобензидином.

В каждом из 5 обеих левосторонних и правосторонних частей медиального аркуатного ядра (наиболее крупного из аркуатного комплекса – MArcN) и перивентрикулярного ядра (PevN, в сумме, общее число подсчетов $n = 16$) были подсчитаны тела нейросекреторных клеток при окрашивании по Нисслю. В площади 0,01 мм² левосторонней части MArcN и PevN была установлена площадь тел нейронов (также после окрашивания по Нисслю).

При использовании пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) было установлено, что распределение параметров каждого вариационного ряда было отличным от нормального. Поэтому для установления достоверности различий величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Комплекс аркуатных ядер простирался от середины гипоталамуса до каудальной стенки нижнего кармана III желудочка (рис. 1). Наиболее крупным компонентом аркуатного комплекса было MArcN, имевшее утолщенную часть в области слияния основной полости III желудочка и его нижнего каудального кармана (уровень 1). PevN простиралось от передней стенки III желудочка, которую оно охватывало наиболее широкой частью (уровень 5), до каудальной части гипоталамуса. Причем на всем протяжении, располагаясь вблизи эпендимы желудочка (уровни 2–4), PevN было уплощенным. Непосредственно вблизи основания передней части PevN располагалось срединное возвышение (рис. 2 а).

Тела нейросекреторных клеток при окрашивании по Нисслю в плоскости срезов обладали округлой, овальной, либо неправильной полигональной формой, содержали крупное ядро, отчетливое ядрышко и большое число мелких хроматофильных глыбок в слабо и умеренно развитой цитоплазме (рис. 2 б, д). Склонность к мономорфии нейрональных тел в изучаемых частях КПЯГ косвенно свидетельствует об отсутствии или крайне низком количестве ГнРГ-нейронов, поскольку последние являются веретеновидными биполярными клетками, т.е. обладает другим фенотипом [10].

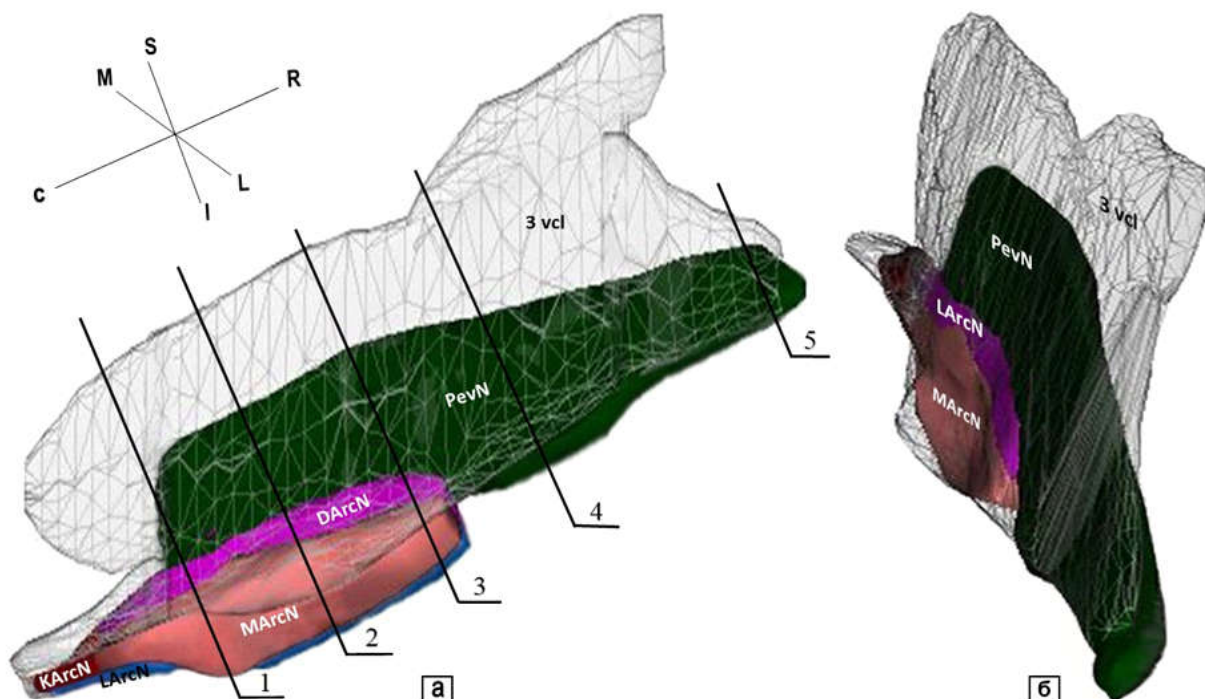


Рис. 1. Объемная реконструкция левосторонних кисспептинергических ядер гипоталамуса: а – сагиттальная проекция и б – фронто-сагиттальная проекция. Уровни фронтальных срезов, соотнесенные с координатами стереотаксического атласа (Paxinos G., Watson C., 1998): 1 – bregma – 3,6 mm; 2 – bregma – 2,1 mm; 3 – bregma – 1,8 mm; 4 – bregma – 1,3 mm; 5 – bregma – 0,2 mm
 Обозначения: **KArcN** – каудальное аркуатное ядро, **MArcN** – медиальное аркуатное ядро, **DArcN** – дорсальное аркуатное ядро, **LArcN** – латеральное аркуатное ядро, **PevN** – перивентрикулярное ядро, **3 vcl** – полость третьего желудочка

Среди КПЯГ иногда обнаруживались единичные клетки-«тени». Аналогичные гибнущие нейроны (по-видимому механизмом апоптоза) в единичном количестве были идентифицированы и в разнообразных других формациях головного мозга здоровых людей и крыс [14–17].

Многочисленные иммунопозитивные гранулы белков семейства кисспептина обнаруживались в телах практически всех нейронов PevN и MArcN, тогда как тела клеток нейроглии данного пептида не содержали (рис. 2 в, е). Иммунопозитивными за счет небольших групп пептидных гранул были также короткие фрагменты отростков нейронов данных ядер, ориентированные, параллельно вытянутым телам многих нейронов в направлении срединного возвышения.

Наиболее массивным оказалось скопление тел кисспептин-продуцирующих нейронов в каудальной части MArcN (уровень 1, табл. 1). Число нейросекреторных клеток в нем многократно превышало количество клеток не только в остальных подотделах MArcN, но и во всех исследованных частях PevN (рис. 2 а, г). Число кисспептин-продуцирующих нейронов в PevN нарастало от двух десятков клеток в каудальном подотделе до четырех-семи десятков в средней части гипоталамуса (уровни 2–4; $P < 0,001$). Наибольшее число нейросекреторных клеток обнаружено в передней части PevN.

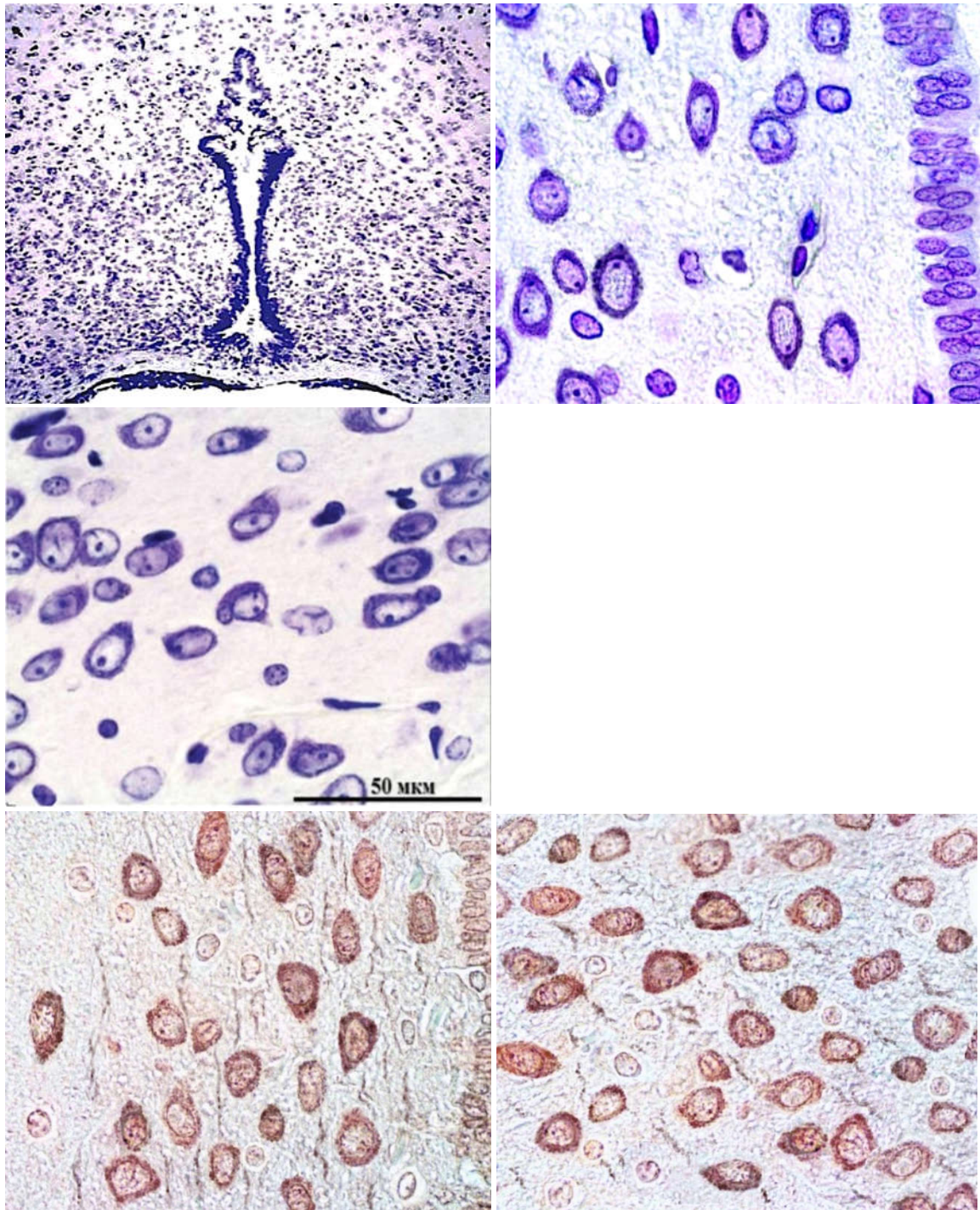


Рис. 2. Строение перивентрикулярного гипоталамического ядра на уровне bregma $-0,2$ mm (а-в) и медиального аркуатного ядра на уровне bregma $-3,6$ mm (г-е). Окрашивание по Нислю (а,б, г, е); иммуногистохимическое выявление секреторных гранул кисспептина (в,е); ув. $\times 40$ (а), $\times 80$ (г), $\times 1000$ (б, в, г, д). Обозначения: PeN — перивентрикулярное ядро, DAN — дорсальное ядро, MEAN — медиальное аркуатное ядро, meE — срединное возвышение гипоталамуса; Т — тневидные нейроны

Таблица 1

Количество тел кисспептин-продуцирующих нейронов на разных уровнях медиального аркуатного и перивентрикулярного гипоталамических ядер у интактных крыс (25 %/Med/75 %)

Фронтальный уровень	Число тел нейронов (n=8)	
	MArcN	PevN
1 (bregma -3,6 mm)	598,0/ 698,5 / 711,5*	18,3/ 23,0 / 31,25*
2 (bregma -2,1 mm)	389,8/ 460,5 / 521,3*	44,3/ 47,5 / 58,0
3 (bregma -1,8 mm)	208,8/ 243,0 / 383,0*	53,3/ 68,0 / 72,5
4 (bregma -1,3 mm)	–	46,8/ 59,0 / 68,8
5 (bregma -0,2 mm)	–	142,5/ 152,5 / 166,5*

Примечание: * – различия с числом нейронов в соседних подотделах ядер значимы (P value < 0,001)

Средние (по размеру) звездчатые (по форме) тела кисспептин-продуцирующих нейронов мало различались по площади в исследованных уровнях среза гипоталамуса (табл. 2). Однако в каудальной части MArcN (уровень 1) нейроны оказались крупнее, чем в передней (уровень 3; P < 0,0001). В передней части PevN тела нейросекреторных клеток также были крупнее, чем в средней и каудальной частях этого ядра (уровень 1–3; P < 0,0001).

Таблица 2

Площадь тел кисспептин-продуцирующих нейронов на разных уровнях медиального аркуатного и перивентрикулярного гипоталамических ядер у интактных крыс (25 %/Med/75 %)

Фронтальный уровень	Площадь тел нейронов (мкм ²)	
	MArcN	PevN
1 (bregma -3,6 mm)	120,6/ 157,4 / 193,6	84,7/ 123,0 /105,0**
2 (bregma -2,1 mm)	80,4/ 132,3 / 179,6	93,1/ 147,5 /116,0**
3 (bregma -1,8 mm)	69,1/ 106,7 /116,4*	94,7/ 118,0 /125,0**
4 (bregma -1,3 mm)	–	123,1/ 169,0 /196,0
5 (bregma -0,2 mm)	–	127,2/ 198,6 / 233,1

Примечание: площадь нейронов устанавливали в 0,01 мм² площади левосторонней части ядер; * – различие с параметром в первом фронтальном уровне MArcN значимо (P value < 0,001); ** – различие с параметром в пятом фронтальном уровне PevN значимо (P value < 0,001).

Заключение

Основным источником регуляторных белков семейства кисспептинов в гипоталамусе, по данным морфологического анализа, являются каудальная часть MArcN (на уровне bregma -3,6 mm) и передняя часть PevN (на уровне bregma -0,2 mm). Именно эти подотделы КПЯГ содержат наибольшее количество нейросекреторных клеток и их тела наибольшей площади. В связи с этим перечислен-

ные подотделы КПЯГ предложены в качестве эталона для их последующих морфологических исследований, важных для оценки эффективности терапевтической коррекции различных форм гипогонадизма.

Литература

1. Ojeda, S. R., Neuroendocrine regulation of puberty / S. R. Ojeda, E. Terasawa. — Text : visual // *Hormones, Brain and Behavior*. — 2002. — 4 : 589–659.
2. Gene Networks and the Neuroendocrine Regulation of Puberty / S. R. Ojeda, C. Dubay, A. Lomniczi [et al.]. — Text : visual // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2010. — 324 (1) : 3–11.
3. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 / S. Messenger, E. E. Chatzidaki, D. Ma [et al.]. — Text : visual // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2005. — 102 (5) : 1761–66.
4. Ronnekleiv, O. K. Kisspeptin Excitation of GnRH Neurons / O. K. Ronnekleiv, M. J. Kisspeptin. — Text : visual // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2013. — 784 : 113–31.
5. Kisspeptin increases GnRH mRNA expression and secretion in GnRH secreting neuronal cell lines / H. J. Novaira, Y. Ng, A. Wolfe, S. Radovick. — Text : visual // *Molec. Cell. Endocrinol.* — 2009. — 311 : 126–34.
6. Conn, P. M. Gonadotropin-releasing hormone: Molecular and cell biology, physiology, and clinical applications / P. M. Conn, A. J. W. Hsueh, W. F. J. Crowley. — Text : visual // *Fed. Proc.* — 1984. — 43 : 2351–61.
7. Co-Localisation of Kisspeptin with Galanin or Neurokinin B in Afferents to Mouse GnRH Neurons / I. Kallo, B. Vida, L. Deli [et al.]. — Text : visual // *J. Neuroendocrinol.* — 2011. — 24 : 464–76.
8. Wray, S. Gonadotropin-Releasing Hormone: GnRH-1 System / S. Wray. — Text : visual // *Encyclopedia of Neuroscience*. — 2009. — 4 : 967–73.
9. Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals / M. N. Lehman, C. M. Merkley, L. M. Coolen, R. L. Goodman. — Text : visual // *Brain Res.* — 2010. — 1364 : 90–102.
10. Structural Interactions between Kisspeptin and GnRH Neurons in the Medial Basal Hypothalamus of the Male Rhesus Monkey (*Macaca mulatta*) as Revealed by Double Immunofluorescence and Confocal Microscopy / S. Ramaswamy, K. A. Guerriero, R. B. Gibbs, T. M. Plant. — Text : visual // *Endocrinology*. — 2008. — 149 (9) : 4387–95.
11. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности / И. Л. Никитина, А. А. Байрамов, Ю. Н. Ходулева, П. Д. Шабанов. — Текст : непосредственный // *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2014.- Т. 12, № 4. — С. 3–12.
12. Paxinos, G. The rat brain atlas in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. — Fourth Edition. — Elsevier Acad. Press, 1998. — Copyright, CD-Rom design by Halasz P.
13. Fiala, J. C. Reconstruct: free editor for serial section microscopy / J. C. Fiala. — Text : visual // *Journal of Microscopy*. — 2005. — 218 (1) : 52–61.
14. Дробленков, А. В. Структурные особенности дофаминергических ядер вентральной покрышки среднего мозга / А. В. Дробленков, А. В. Федоров, П. Д. Шабанов. — Текст : непосредственный // *Наркология*. — 2018. — Т. 18, №3. — С.41-46.
15. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма / А. В. Дробленков, Л. Г. Прошина, Ю. Н. Юхлина [и др.]. — Текст : непосредственный // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2017. — Т.61, № 4. — С. 21 — 30.
16. Дробленков, А. В. Морфология ишемизированного мозга : монография / А. В. Дробленков, П. Д. Шабанов. — Санкт-Петербург : Art-Xpress, 2018. — 208 с. — Текст : непосредственный.

17. Панкрашова, Е. Ю. Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека / Е. Ю. Панкрашова, А. В. Федоров, А. В. Дробленков. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2020. — Т. 9, № 2. — С. 66 — 75.

Попковский Никита Алексеевич (контактное лицо) — преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», 195271, г Санкт-Петербург, проспект Кондратьевский, дом 72, литера А, popkowskij.nikita@yandex.ru, 89995366784

В.А.Раптанова^{1,2}, П.С. Бобков^{1,2}, А.Д.Лисовский¹, А.В. Дробленков^{1,2}

¹ФГБУН «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

²ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Россия

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ СИСТЕМЫ НЕЙРОПЕПТИДА ГРЕЛИНА В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА

Работа посвящена анализу показателей реактивности грелиновой системы в модели психогенного стресса. В последние годы показано, что значение грелиновой системы головного мозга не ограничивается только регуляцией энергетического баланса и пищевого поведения. Наряду с другими пептидными регуляторными системами она играет важную роль в механизмах стресса, подкрепления и зависимости. Поэтому элементы данной системы целесообразно рассматривать, прежде всего, как молекулярные мишени фармакологического воздействия с целью коррекции состояний зависимости и постстрессорных расстройств. При помощи гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов устанавливали реактивные изменения грелин-продуцирующих эндокриноцитов желудка и гипоталамуса, а также элементов внутренней части слизистой оболочки желудка в модели психогенного стресса и после заместительной терапии. Краткосрочное переживание психогенного стресса в экспериментальной модели выражается устойчивыми дегенеративными изменениями ГПЭК, эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. Адаптивные изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены модулирующим влиянием грелина на кортиколиберин-продуцирующие нейроны.

Ключевые слова: грелин, эндокринные клетки, стресс, слизистая оболочка желудка, реактивные изменения.

V.A.Raptanova^{1,2}, P.S. Bobkov^{1,2}, A.D. Lisovskiy¹, A.V. Droblenkov^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Medico-Social Institute, Russia

REACTIVE CHANGES IN THE MUCOSA OF THE STOMACH IN EMOTIONAL STRESS IN EXPERIMENT

The work is devoted to the analysis of the reactivity indicators of the ghrelin system in the model of psychogenic stress. In recent years, it has been shown that the importance of the brain's ghrelin system is not limited only to the regulation of energy balance and eating behavior. Along with other peptide regulatory systems, it plays an important role in the mechanisms of stress, reinforcement and dependence. Therefore, it is advisable to consider the elements of this system, first of all, as molecular targets of pharmacological action in order to correct states of dependence and post-stress disorders. Using histological, immunohistochemical and morphometric methods, reactive changes in ghrelin-producing endocrinocytes of the stomach and hypothalamus, as well as elements of the inner part of the gastric mucosa were established in the model of psychogenic stress and after substitution therapy. The short-term experience of psychogenic stress in the experimental model is expressed by persistent degenerative changes in the GPEC, erosive inflammation of the gastric mucosa, the death of many mucous cells, as well as increased mucus production in viable epithelial cells. Adaptive

changes observed in the gastric mucosa after stress and ghrelin replacement therapy may be due to the modulating effect of ghrelin on corticoliberin-producing neurons.

Keywords: *ghrelin, endocrine cells, stress, gastric mucosa, reactive changes*

Введение

Выживание в чрезвычайных условиях часто сопровождается формированием пост-стрессорного расстройства (ПСР), как результата перенесенной острой психической травмы [1]. Последние часто рассматриваются как результат дисбаланса гормональных и пептидных систем, среди которых одна из ведущих — система грелина. Ранее было установлено, что антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP6 проявляет анксиолитическое действие и повышает содержание дезацилгрелина (ДАГ) после экспозиции крыс с питоном [2] и после их выращивания в условиях стресса социальной изоляции [3]. Данные подтверждают вовлечение системы грелина в регуляцию двигательного и эмоционального поведения при формировании ПСР [2]. Пептидный гормон грелин, открытый и описанный в 1999 г. [4], включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацилгрелин) и обестатин [5]. Грелин преимущественно синтезируется эндокриноцитами слизистой оболочки кардиальной части желудка, в латеральной части аркуатного комплекса ядер гипоталамуса и поступает в кровоток [6]. Рецепторы к грелину располагаются во многих внутренних органах. В головном мозге рецепторы грелина представлены в гипоталамусе, гипофизе, зубчатой извилине, полях CA2 и CA3 гиппокампа, черной субстанции, вентральной тегментальной области, ядрах таламуса и дорсальном ядре шва [6,7].

Введение грелина провоцировало потребление пищи и увеличивало массу тела [8]. Нокаутные мыши по гену рецептора грелина GHSR были не способны в той же степени реагировать на стресс, как интактные животные [14].

Реактивные изменения грелин-продуцирующих эндокринных клеток (ГПЭК), а также тканей слизистой оболочки желудка, подверженной глубоким эрозивным пост-стрессорным нарушениям [10] в экспериментальных моделях ПСР ранее прицельно не исследовались. Между тем практика моделирования стресса для установления эффективности терапевтических воздействий предполагает целесообразность получения новых и информативных критериев оценки степени ее нарушения и терапевтического эффекта.

Цель исследования

Установить реактивные изменения ГПЭК желудка и гипоталамуса, а также элементов внутренней части слизистой оболочки желудка в модели психогенного стресса.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 22 самцах крыс Вистар массой 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. В ходе опыта были соблюдены принци-

пы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Моделировали психическую травму. Суть моделирования состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [1]. Группу крыс в количестве 10–15 животных помещали в террариум к тигровому питону. Одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. После этого крыс забирали из террариума и исследовали.

Исследовали количество, площадь ГПЭК, особенности тканевого строения поверхностной части слизистой оболочки желудка в ее кардиальном отделе у 4 групп половозрелых самцов крыс (по 5 животных массой 200–220 г): интактных и после острого однократного стрессирования, однократного воздействия раствора грелина и антагониста рецепторов грелина, вводимые через 12 часов после стресса через нос. На 4 сутки после стрессирования крыс декапитировали, извлекали желудки и головной мозг, которые фиксировали в 10 % растворе формалина. В горизонтальных парафиновых срезах слизистой оболочки желудка, отступя 0,02 мм от области перехода пищевода в желудок, после окрашивания гематоксилином и эозином на площади 0,015 мм² отдельно подсчитывали высоту поверхностных и ямочных слизистых клеток (как обладающих разной степенью дифференцировки), высоту ямочной стромы, площади поверхностных, ямочных мукоцитов и стромы ямок, а также число погибших мукоцитов. Для уточнения дифференцировки эпителиальных клеток производили их окрашивание альциановым синим (Biovitrum, Russia).

Иммуно-гистохимическое выявление гранул грелина осуществляли в неокрашенных горизонтальных срезах слизистой оболочки кардиальной части желудка и фронтальных срезах медиального аркуатного ядра гипоталамуса (содержащего грелин-продуцирующие нейроэндокринные клетки) на уровне bregma –3,6 mm, в каудальной части этого ядра, где ранее были обнаружены эндокриноциты [11]. Для идентификации гранул грелина были использованы моноклональные мышинные антитела к GrlRG, (Cloud-Clone Corp., Китай) в концентрации 500 µg/ml. Вторичные биотинилированные антитела применяли из набора VECTASTAIN ABC, США. Демаскировали антитела методом кипячения. Проявляли препараты при помощи раствора диаминобензидина. Морфометрию проводили с помощью программы Imagescope (Электронный анализ, Россия).

При использовании пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) было установлено, что распределение параметров каждого вариационного ряда было отличным от нормального. Поэтому для установления достоверности различий величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Группы мелких гранул пептида грелина были выявлены в глубокой части слизистой оболочки желудка лишь у некоторой части мелких ГПЭК (рис. 1а). Также некоторая небольшая часть тел нейронов периферической части аркуатного комплекса ядер гипоталамуса оказались грелин-позитивными (рис. 1 б). Иммунопозитивные гранулы пептида также были видны, преимущественно по-отдельности, между телами гипоталамических ГПЭК.

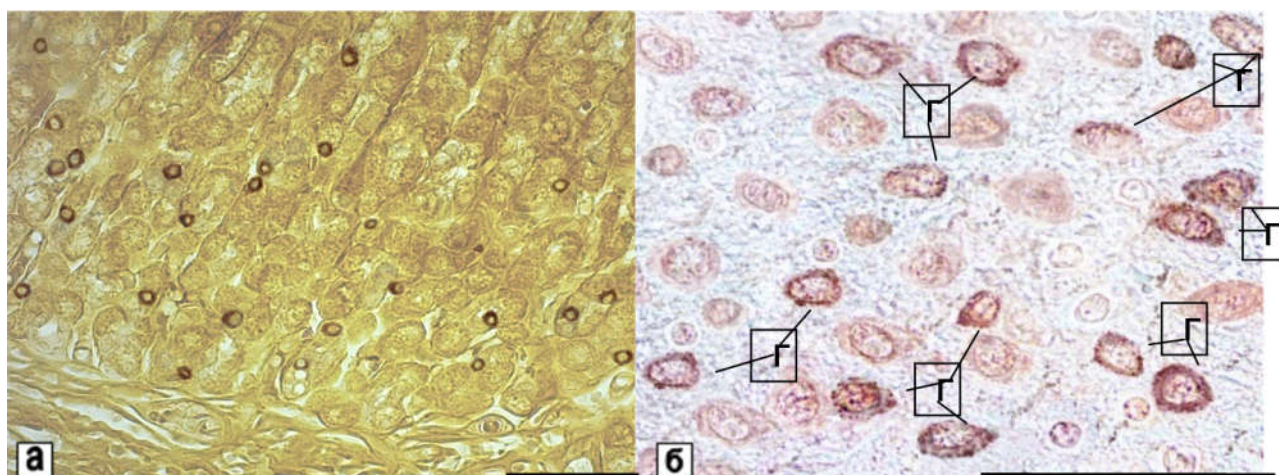


Рис. 1. Количественная характеристика, особенности распределения и строения эндокриноцитов, продуцирующих грелин, в фундальных железах желудка (а) и в латеральной части медиального гипоталамического ядра (б). Иммуногистохимическое выявление гранул грелина. Препараты не окрашены. Г — грелин-продуцирующие нейроны. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$ (а), об. $\times 100$ (б)

У интактных крыс желудочные ямочки на протяжении среза, визуальнo, значительно не отличались по высоте и содержали узкий просвет. Ямочные мукоциты обладали признаками менее дифференцированных клеток, чем поверхностные, отличаясь между собой по высоте и площади ($p < 0,001$). Среди мукоцитов определялись единичные погибшие элементы, содержащие гиперхромное сморщенное или фрагментированное ядро, измененное по типу апоптоза. Жизнеспособные клетки содержали крупное ядро с различным ядрышком и небольшую зону скопления слизи, расположенную вблизи поверхностной части хорошо развитой цитоплазмы (рис. 2а). Над поверхностью эпителиального пласта возвышалась тонкая слизистая каемка. В строме ямочек располагались фибробласты и капилляры.

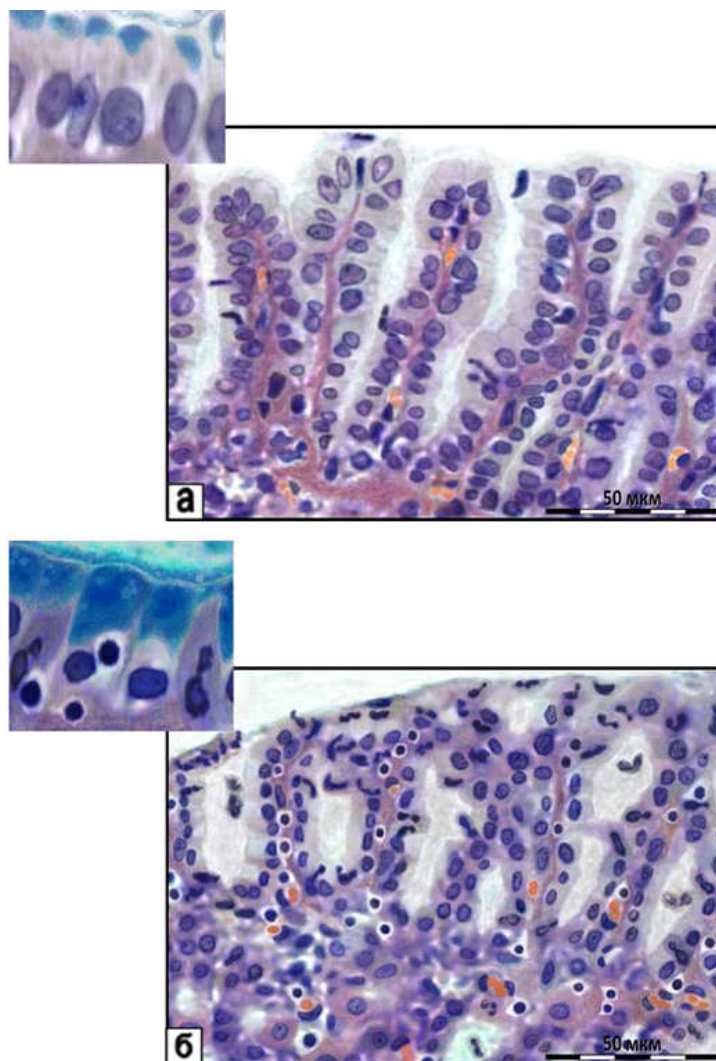


Рис. 2. Строение слизистой оболочки желудка у интактной крысы (а) и после эмоционального стресса (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$. Вставка — фрагмент среза слизистой оболочки, окрашенного альциновым синим

В результате краткосрочного переживания психогенного стресса число жизнеспособных желудочных и гипоталамических ГПЭК значительно снизилось, а площадь их тел — уменьшилась (табл. 1). Фармакологические способы коррекции значимо не отразилось на данных параметрах ГПЭК.

Рельеф поверхности слизистой оболочки на протяжении среза желудка становился неровным, просвет ямочек — более широким, а мукоциты — значительно меньшими по высоте и площади (рис. 2 б, табл. 2 и 3). Наибольшую часть цитоплазмы мукоцитов занимали скопления слизистых включений; ширина слизистой каемки увеличилась. Ядро слизистых клеток стало мельче и более окрашенным, чем в контроле. В эпителии резко возросло количество погибших клеток, часть которых, утратив связь с остальными клетками пласта, обнаруживалась на поверхности. Высота и площадь стромы ямочек значительно уменьшились. Строма слизистой оболочки (особенно) и эпителий (в меньшей степени) были диффузно инфильтрованы лимфоидными клетками.

Таблица 1

**$(\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$ Количество и площадь грелин-продуцирующих
эндокринных клеток в фундальных железах желудка и медиальном
аркуатном ядре гипоталамуса при эксперименте у крыс**

Способ воздействия	Параметры			
	количество		площадь (мкм ²)	
	желудка	гипоталамуса	желудка	гипоталамуса
Нет (интактные крысы)	20,3 ± 4,1	10,6 ± 3,4	35,4 ± 1,4	49,8 ± 6,5
Стресс	8,1 ± 6,8*	2,8 ± 1,6*	21,5 ± 3,3*	32,7 ± 4,8*
Коррекция грелином	6,8 ± 6,6*	5,0 ± 3,6*	26,1 ± 4,5*	38,1 ± 5,1*
[D-Lys3]-GHRP-6	8,7 ± 5,2*	8,0 ± 4,4*	21,3 ± 6,1*	35,4 ± 5,7*

Примечания: число эндокриноцитов латеральной части ядер аркуатного комплекса подсчитано в площади 0,01 мм², фундальных желез желудка — в площади 0,015 мм²

Однократное использование грелина через 12 ч после стресса привело к значительному приближению исследованных морфометрических параметров эпителиальных клеток выстилки слизистой оболочки и соединительной ткани между ямками желудка к соответствующим параметрам у здоровых крыс (табл. 2 и 3). Использованное в качестве вещества сравнения антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 существенно не изменило глубокой степени нарушения исследованных морфологических компонентов слизистой оболочки желудка, образовавшихся в результате стресса.

Таблица 2

**Линейные параметры элементов и число погибших мукоцитов
в слизистой оболочке желудка в 0,015 мм² площади (25 %/Med/75 %) в эксперименте у крыс**

Способ воздействия	Параметры			Число погибших мукоцитов
	Высота (мкм)			
	поверхностных мукоцитов	ямочных мукоцитов	ямочной стромы	
Нет (интактные крысы)	9,5/11,7/13,9	6,1/7,7/9,3	60,2/72,6/85,0	11,6/18,0/24,4
Стресс	5,8/7,0/8,2*	5,9/7,5/8,6	23,8/41,9/60,0*	28,3/49,4/70,5*
Коррекция грелином	7,8/10,1/12,0**	6,0/7,9/9,5	52,4/64,1/75,2**	24,1/45,1/66,7
[D-Lys3]-GHRP-6	4,9/6,6/8,6	4,5/7,2/8,2	26,6/40,1/58,6	29,0/50,1/72,3

Примечание: * — различия с параметрами у интактных крыс значимы (P value < 0,001); ** — различия с параметрами у крыс после стресса значимы (P value < 0,001)

Площадь элементов слизистой оболочки желудка (25 %/Med/75 %) в эксперименте у крыс

Способ воздействия	Параметры		
	Площадь (мкм ²)		
	поверхностных мукоцитов	ямочных мукоцитов	ямочной стромы
Нет (интактные крысы)	48,3/69,7/91,1	17,6/37,3/56,9	109,9/148,9/187,0
Стресс	25,1/35,8/45,5*	23,3/31,7/40,1	93,1/92,2/101,3*
Коррекция грелином	42,3/60,1/76,4**	22,6/38,0/56,2	112,3/140,1/169,0**
[D-Lys3]-GHRP-6	29,6/36,2/44,8	20,1/33,5/41,71	84,6/102,2/130,2*

Примечание: * – различия с параметрами у интактных крыс значимы (P value < 0,001); ** – различия с параметрами у крыс после стресса значимы (P value < 0,001)

Выявленные дегенеративные изменения ГПЭК являются устойчивыми, в том числе к коррегирующей фармакотерапии, и именно эти изменения обуславливают многократное снижение уровня ДАГ в гипоталамусе после стресса [2]. Адаптивные (компенсаторно-приспособительные) изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены его способностью стимулировать выработку гормона роста. Важная роль грелина в регуляции выработки гормона роста подтверждается наблюдением, что аномалии рецептора грелина сопровождаются с наследуемой карликовостью. Данная гипотеза основана на том, что как центральное, так и периферическое действие грелина сопровождается повышением мРНК кортиколиберина в гипоталамусе, вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток [12], что указывает на его участие в механизмах адаптации и реакции приспособления на стресс. Следовательно, возможная роль пептида грелина заключается в модуляции кортиколиберин-продуцирующих нейронов.

Заключение

Краткосрочное переживание психогенного стресса в экспериментальной модели выражается устойчивыми дегенеративными изменениями ГПЭК, эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. Адаптивные изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены модулирующим влиянием грелина на кортиколиберин-продуцирующие нейроны.

Литература

1. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс / С. Г. Цикунов, А. Г. Пшеничная, Н. Н. Клюева [и др.]. — Текст : непосредственный // Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т.14, №4. — С.32–41.
2. Шабанов, П. Д. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессорном расстройстве / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, В. И. Морозов. — Текст : непосредственный // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2018. — № 1. — С.65-74.
3. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции / П. Д. Шабанов, П. М. Виноградов, А. А. Лебедев, В. И. Морозов. — Текст : непосредственный // Психическое здоровье. — 2017. — Т. 15, № 5. — С. 3–11.
4. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date [et al.]. — Text : visual // Nature. — 1999. — 402 (6762) : 656-60.
5. Chanoine, J. P. Ghrelin Gene Expression Is Markedly Higher in Fetal Pancreas Compared with Fetal Stomach: Effect of Maternal Fasting / J. P. Chanoine, A. C. K. Wong. — Text : visual // Endocrinology. — 2004. — 14 (5) : 3813-20.
6. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues / B. Ueberberg, N. Unger, W. Saeger [et al.]. — Text : visual // Horm. Metab. Res. — 2009. — 41 (11) : 814-21.
7. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain / J. M. Zigman, J. E. Jones, C. E. Lee [et al.]. — Text : visual // J. Comp. Neurol. — 2006. — 494 (3) : 528-48.
8. Abnormal relationships between the neural response to high- and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa / L. M. Holsen, E. A. Lawson, K. Christensen [et al.]. — Text : visual // Psychiatry Res. — 2014. — 223 (2) : 94-103.
9. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice / Z. R. Patterson, R. Ducharme, H. Anisman [et al.]. — Text : visual // Eur. J. Neurosci. — 2010. — 32 (4) : 632-39.
10. Батырова, А. Н. Роль стресса и адаптации в развитии эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта / А. Н. Батырова, Г. С. Бердалина. — Текст : непосредственный // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2014. — № 2 (1). — С. 24-25.
11. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center / T. L. Horxath, A. Abizaid, M. O. Dietrich [et al.]. — Text : visual // Mol. Metab. — 2012. — 1 : 79-85.
12. Jiang, H. Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor / dopamine receptor subtype 1 heterodimers / H. Jiang, L. Betancourt, R. G. Smith. — Text : visual // Mol. Endocrinol. — 2006. — 20 (8) : 1772–85.

Раптанова Владислава Андреевна (контактное лицо) — преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», 195271, г Санкт-Петербург, проспект Кондратьевский, дом 72, литера А, vladislava-va@mail.ru, +79095871319

А.С.Ремизова, С.А. Ульяновская, А.В.Виноградова

Кафедра анатомии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СТРОБОСКОПИИ ГОРТАНИ У ВЗРОСЛЫХ

Для изучения макромикроскопического строения и гортани человека применяют различные методы ее исследования от прижизненных до морфологического изучения секционного материала. В настоящее время активно развивается клиническая анатомия, анатомия живого человека, ультразвуковая анатомия, рентгеноанатомия, что имеет важное клиническое значение в диагностике заболеваний и планировании лечения. Морфологические методы также разнообразны, это изучение вариантной анатомии, морфометрические методы, метод макромикроскопического препарирования, метод распилов по Н.И. Пирогову, метод гистотопографии. Таким образом, к методам изучения «анатомии гортани живого человека» относятся следующие методы: УЗИ; наружный осмотр и пальпация; ларингоскопия (прямая и непрямая); компьютерная и магнитно-резонансная томография; метод стробоскопии гортани; рентгенография гортани. Эти методы обладают высокой информативностью и специфичностью, что может быть использовано для исследования анатомии и топографии гортани и ее отделов. В данной статье мы рассмотрим результаты стробоскопии гортани у взрослых.

Ключевые слова: гортань, стробоскопия, клинические методы исследования.

A.S.Remizova, S.A.Ulyanovskaya, A.V.Vinogradova

Department of Anatomy, Tver State Medical University

PRELIMINARY RESULTS OF STROBOSCOPY OF THE LARYNX IN ADULTS

To study the macromicroscopic structure and the human larynx, various methods of its study are used from intravital to morphological study of sectional material. Currently, clinical anatomy, the anatomy of a living person, ultrasound anatomy, X-ray anatomy are actively developing, which is of great clinical importance in the diagnosis of diseases and treatment planning. Morphological methods are also diverse; these are the study of variant anatomy, morphometric methods, the method of macromicroscopic preparation, the method of dissection according to N.I. Pirogov, the method of histotopography. In conclusion, the methods of studying the «anatomy of the larynx of a living person» include the following methods: ultrasound; external examination and palpation; laryngoscopy (direct and indirect); computed and magnetic resonance imaging; method of stroboscopy of the larynx; radiography of the larynx. These methods are highly informative and specific, which can be used to study the anatomy and topography of the larynx and its parts. In this article, we will talk the results of stroboscopy of the larynx in adults.

Key words: *larynx, stroboscopy, clinical research methods.*

Введение

Для изучения макромикроскопического строения и гортани человека применяют различные методы ее исследования от прижизненных до морфологического изучения секционного материала. В настоящее время активно развивается клиническая анатомия, анатомия живого человека, ультразвуковая анатомия, рентгеноанатомия, что имеет важное клиническое значение в диагностике заболеваний и

планировании лечения. Морфологические методы также разнообразны, это изучение вариантной анатомии, морфометрические методы, метод макромикроскопического препарирования, метод распилов по Н.И.Пирогову, метод гистотопографии. Некоторые методы отличаются простотой, другие требуют наличия специального, дорогостоящего оборудования и реактивов. Также важна интерпретация полученных результатов с учетом возраста, пола, наличия сопутствующей патологии, с учетом вариантной анатомии и типа телосложения.

Таким образом, к методам изучения «анатомии гортани живого человека» относятся следующие методы: УЗИ; наружный осмотр и пальпация; ларингоскопия (прямая и непрямая); компьютерная и магнитно-резонансная томография; метод стробоскопии гортани; рентгенография гортани. Эти методы обладают высокой информативностью и специфичностью, что может быть использовано для исследования анатомии и топографии гортани и ее отделов. В данной статье мы попытались рассмотреть комплексное применение клинико-морфологических методов изучения гортани, которые можно применять на практике.

Цель исследования

Провести предварительный анализ результатов стробоскопии гортани у взрослых.

Материал и методы

Нами проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, также изучены результаты стробоскопии 20 человек (18–65 лет), включенных в исследование после подписания информированного согласия на исследования (13 женщин и 7 мужчин). Лица 25–43 гг. — 9 человек, 44–59л. — 6 человек, 60–74 г. — 5 чел. Мы фиксировали необходимую информацию о каждом участнике исследования в журнале, изучали сопроводительные документы (истории болезни), собирали анамнез. Работа одобрена комитетом по Этике. Данные разделены по полу и возрасту, согласно классификации ВОЗ, статистически обработаны методами непараметрической статистики с применением программы SPSS, 25,0.

Результаты и обсуждение

В 2009 В.И. Бабияк подробно описал изобретение и историю начала применения метода непрямой ларингоскопии, который известен с 18 века. При непрямой ларингоскопии с использованием гортанного зеркала проводят осмотр межчерпаловидного пространства, складок преддверия и голосовых складок, надгортанника и его структур, оценивают состояние слизистой оболочки. Исследование проводят при спокойном и форсированном дыхании и при фонации звука «и» и «э», определяют форму просвета гортани [1].

Метод прямой ларингоскопии применяется не только для осмотра и оценки состояния гортани, но и для выполнения ряда медицинских манипуляций, таких как удаление полипов, фибром, а также для проведения интубации. Метод широко используется в детской оториноларингологии. Прямая ларингоскопия позволяет осмотреть и оценить труднодоступные отделы гортани, такие как желудочки гортани и подголосовая полость. При этом важно учитывать наличие противопо-

казаний, выбор модели ларингоскопа, цель исследования, анатомические особенности и положение пациента. В зависимости от этого выбирают методику применения прямой ларингоскопии (Зейферта, Киллиана).

Стробоскопия гортани это важный метод изучения движений голосовых складок, который применяется со второй половины 19 столетия, проводящийся с помощью стробоскопов (механические, оптико-механические, электронные и осциллографические, видеостробоскопы). При этой методике учитывается уровень положения голосовых складок, синхронность и симметричность (зеркальность) их колебаний, характер смыкания их и тембровую окраску голоса. С помощью стробоскопии можно дифференцировать движения голосовых складок по характеру и форме, можно диагностировать некоторые заболевания в гортани (хронические ларингиты разных форм, новообразования; инородные тела и др.) [2, 3].

При стробоскопии исследуют не только движение голосовых связок, подвижность и дистопию хряще гортаней, но и также определяют тембр голоса, что в дальнейшем поможет при идентификации личности, при фиксации определенных размеров голосовых связок, а также частоте колебаний голосовых связок. Благодаря стробоскопии можно своевременно заметить даже мельчайшие отклонения в функционировании связочного аппарата. Многие заболевания связанные с щитовидной железой, а так же с изменениями в позвоночнике (искривление, грыжи, травм) проявляются при стробоскопии в виде пареза гортани, что позволяет быстрее найти источник и начать лечение [4–6].

После сбора анамнеза нами было выявлено, что в 20 % обследуемые курили, 1 человек (5 %) отметил в анамнезе онкопатологию, у 50 % обследуемых имеются сопутствующие заболевания сердечнососудистой системы, 35 % заболевания пищеварительной системы, 15 % сахарный диабет, 35 % заболевания ЛОР органов, 20 % отмечают першение в горле, 20 % — изменение голоса.

В результате стробоскопии определено увеличение надгортанника в 10 % случаев, гиперемия входа в гортань 25 %, мокрота в трахее 35 %, утолщение голосовых связок 20 %, 40 % голосовые связки изменены в цвете, в 15 % предузелковое состояние на складке (рис. 1), симметричные колебания 90 %, в 85 % наблюдалось ограничение подвижности голосовых связок (рис. 2), в 80 % вестибулярные складки были симметричны, в 50 % складки не участвовали в фонации, вестибулярные складки напряжены по всем регистрам в 20 %, в грудном регистре в 10 %, в головном регистре 15 %, гиперемия голосовых складок 10 %, в 25 % наблюдалась дистопия хрящей гортани (рис. 3, 4), асимметрия черпало-надгортанных складок 10 %, при кашле в 100 % отмечено полное смыкание голосовых складок.

Вибрационная активность голосовых связок при фонации была выражена в 5 %, снижена в 90 %, отсутствовала в 5 %. Вентрикулярная фонация была снижена у 95 % обследуемых, отсутствовала в 5 %. Была выявлена функциональная дисфония по смешанному типу в 5 %, по гипотонусному типу в 10 %, отсутствовала в 85 % случаев.

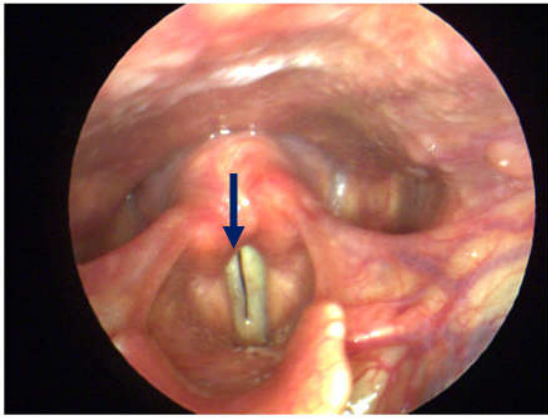


Рис. 1. Узелковый ларингит

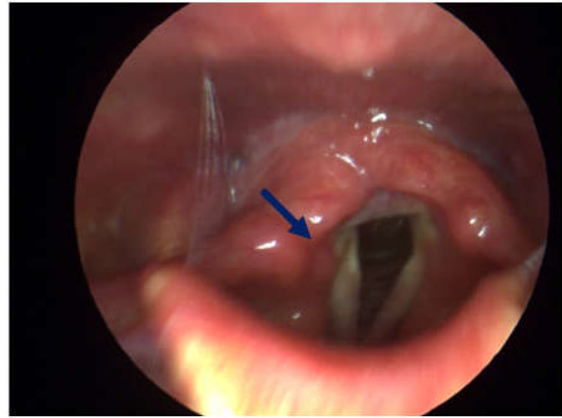


Рис. 2. Парез гортани справа



Рис. 3. Хронический ларингит. Дистопия хрящей гортани

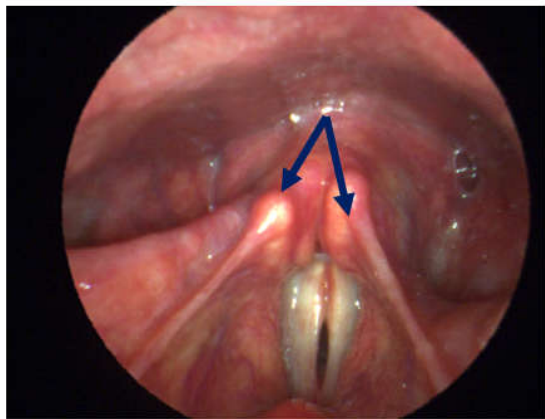


Рис. 4. Дистопия хрящей гортани

Хриплый голос встречался в 5 % случаев, контральто в 10 %, сопрано 1 – 5 %, сопрано 2 – 40 %, меццо-сопрано 10 %, баритон 25 %, тенор 5 %.

Также были выявлены прямые средние корреляции возраста и наличия заболеваний органов пищеварения, патологии ЛОР органов, жалоб на изменения голоса, а также напряжения и участия связок в фонации.

Заключение

Полученные предварительные результаты требуют дальнейшего анализа и выявления зависимостей изменения структур гортани в зависимости от действия того или иного фактора.

Комплексное использование компьютерной томографии, стробоскопии и 3D-моделирования для изучения гортани человека позволит не только выявить патологию гортани на ранних стадиях заболевания, но и также в дальнейшем использовать для идентификации личности.

Литература

1. Бабияк. В. И. Оториноларингология : руководство: [в 2 т.] / В. И. Бабияк, М. И. Говорун, Я. А. Накатис. — Санкт Петербург : Питер. — 2009. — Текст : непосредственный.
Т. 1. — 2009. — 832 с., [16] л. : ил. — ISBN 978-5-388-00427-7. — ISBN 978-5-388-00663-9
Т. 2 — 2009. — 829 с., [16] л. : ил. — ISBN 978-5-388-00427-7. — ISBN 978-5-388-00664-6

2. Луцай, Е. Д. Особенности применения морфологических методик в изучении клинической анатомии гортани и некоторых других органов человека в постнатальном периоде онтогенеза / Е. Д. Луцай, Л. М. Железнов, Г. А. Попов. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. XVIII, № 2. — С.446 -449.
3. Луцай, Е. Д. Анатомические особенности и микротопография входа в гортань у лиц зрелого возраста / Е. Д. Луцай. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2011 — Т. XVIII, № 2. — С.120-123.
4. Ремизова, А. С. Клинико-морфологические особенности гортани человека (обзор литературы) / А. С. Ремизова, С. А. Ульяновская. — Текст : непосредственный // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — № 45. — С.44-46.
5. Ремизова, А. С. Анатомические особенности гортани у плода / А. С. Ремизова, С. А. Ульяновская. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С.178.
6. Ремизова, А. С. Особенности строения гортани в плодном периоде развития / А. С. Ремизова, А. Д. Фокин, С. А. Ульяновская. — Текст : непосредственный // Энигма. — 2019. — Т. 1, №11-1. — С. 666-668.

Ремизова Анастасия Сергеевна (контактное лицо) — аспирант кафедры анатомии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, anastasia108928@yandex.ru

С.В. Сазонов

Кафедра гистологии

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Россия, г. Екатеринбург*

ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ. ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ

Статья посвящена особенностям цифровой трансформации учебного процесса на кафедре гистологии Уральского государственного медицинского университета, созданию и внедрению в учебный процесс кафедры электронных образовательных ресурсов, оцифрованных гистологических препаратов, использованию при проведении практических занятий образовательной платформы MS Teams, принципам формирования итоговой балльно-рейтинговой оценки по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» в том числе и при дистанционном и гибридном формате обучения.

Ключевые слова: *цифровая трансформация, кафедра гистологии, цифровая образовательная среда, электронные образовательные ресурсы, практические занятия.*

S.V. Sazonov

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

DIGITAL TRANSFORMATION OF THE EDUCATIONAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF HISTOLOGY. WORKSHOPS

The article is devoted to the features of the digital transformation of the educational process at the Department of Histology of the Ural State Medical University, the creation and implementation of electronic educational resources, digitized histological preparations in the educational process of the Department, the use of the MS Teams educational platform during practical classes, the principles of forming the final score-rating for the discipline «Histology, Embryology, Cytology» including distance learning.

Keywords: *electronic educational resources, histological preparations, distance learning, digital educational environment, electronic educational resources, distance learning, workshops*

Введение

Задача создания цифровой образовательной среды в российских образовательных организациях обозначена в паспорте Национального проекта «Образование». Такие понятия как: цифровая образовательная среда, цифровой образовательный контент, цифровизация, цифровая платформа, цифровая персонифицированная траектория, цифровая трансформация, гибридное обучение уже начали активно входить в образовательный процесс. Совершенно понятно, что их продвижение невозможно остановить. Таким образом, остается постараться понять место и роль цифровизации в образовательном процессе каждой дисциплины, найти баланс между традиционными и новыми методами обучения, взять на вооружение новые возможности цифровых технологий, при этом сохранить базисные принципы образовательного процесса при изучении дисциплины [1, 2]. И если раньше, до пандемии Covid-19 обсуждался вопрос только о необходимости развития цифровой гистологии, то в период пандемии (2019–2021 г.г.) цифровая трансформация образовательного процесса оказалась

по сути основным управляемым механизмом получения студентами знаний по дисциплине [3–5]. Дистанционный формат образовательного процесса, осуществляемый в период пандемии Covid-19 доказал правильность направления развития в сторону цифровых образовательных технологий, а создание цифровой образовательной среды позволил перейти на дистанционное обучение (ДО) на кафедре без потери качества образовательного процесса [6].

Цифровизация, в той или иной степени, касается всех компонентов образовательного процесса, без исключения [7]. В этой статье коснемся особенностей цифровой трансформации практических занятий на кафедре гистологии.

Цель работы

Обсуждается роль и место электронных образовательных ресурсов, разработанных на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии УГМУ, а так же возможностей образовательных платформ в дистанционном образовательном процессе, связанных с цифровой трансформацией практических занятий по гистологии.

Материалы и методы

В новом ФГОС 3++ большое внимание уделяется развитию дистанционных образовательных технологий (ДОТ), в том числе и при обучении в рамках дисциплины «гистология, эмбриология и цитология». Важным дополнением к традиционной системе обучения может выступать внедрение в образовательный процесс электронных образовательных ресурсов (ЭОР) по гистологическим препаратам [8]. Дальнейшее изучение гистологического препарата может осуществляться так же дистанционно с использованием технологии Whole slide imaging (WSI), позволяющей получить сканированный (оцифрованный) препарат, что дает возможность студенту изучать последний, с учетом полученных теоретических знаний из лекции и 50 ЭОР по основным гистологическим препаратам из разделов частной гистологии [2, 9–11].

Анкетирование студентов проведено в 2021–2022 уч. году после завершения практических занятий в форме ДО. В анонимном анкетировании принимали участие 42 студента педиатрического факультета второго курса. Для сравнения средних баллов по дисциплине, полученных на очных аудиторных занятиях и на ДО, использовали данные электронных журналов учета работы студентов на практических занятиях.

Результаты и их обсуждение

Электронные образовательные ресурсы (ЭОР) по гистологическим препаратам.

Разработанный в 2011 г. на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии УГМУ мультимедийный электронный образовательный ресурс позволяет осуществлять обучение студентов практическим навыкам при изучении ими гистологических препаратов, в то же время предоставляет студентам новые, более широкие возможности для их самостоятельной работы [12]. Работа студента может осуществляться как традиционным способом с использованием светового микроскопа, так и с использованием сканированного (оцифрованного) гистологического препарата, позволяющего проводить его изучение или в учебном классе на кафедре или дистанционно, с использованием доступных для студента электронных компьютерных средств [11, 13].

Перечень электронно-образовательных ресурсов по гистологическим препаратам для студентов, используемых на кафедре гистологии

Модуль	№ п.п. Электронно-образовательный ресурс
Модуль 1 Цитология	1. Кровь
Модуль 2 Общая гистология	2. Плотная оформленная соединительная ткань (сухожилие, поперечный и продольный срез) 3. Эластическая хрящевая ткань (эластический хрящ) 4. Пластинчатая костная ткань (кость, поперечный срез) 5. Развитие кости на месте хряща
Модуль 3 Частная гистология. Регулирующие системы организма человека.	6. Спинной мозг 7. Спинномозговой узел 8. Нерв (поперечный срез) 9. Кора больших полушарий 10. Мозжечок 11. Передний отдел глаза 12. Задний отдел глаза 13. Спиральный орган 14. Капилляры, артериолы, вены 15. Артерия и вена 16. Сердце 17. Костный мозг (срез) 18. Лимфатический узел 19. Селезенка 20. Тимус 21. Щитовидная железа 22. Гипофиз 23. Надпочечник 24. Околощитовидная железа
Модуль 4. Частная гистология. Органы желудочно-кишечного тракта. Дыхательная система.	25. Язык (поперечный срез) 26. Небная миндалина 27. Околоушная железа 28. Поднижнечелюстная железа 29. Пищевод 30. Дно желудка 31. Двенадцатиперстная кишка 32. Тощая кишка 33. Толстая кишка 34. Печень 35. Поджелудочная железа 36. Трахея 37. Легкое 38. Кожа пальца 39. Кожа с волосом
Модуль 5. Мочеполовая система. Эмбриология.	40. Почка 41. Мочевой пузырь 42. Мочеточник 43. Яичко 44. Придаток яичка 45. Предстательная железа 46. Яичник 47. Матка 48. Молочная железа 49. Плацента (материнская часть) 50. Плацента (плодная часть)

В соответствии с Рабочей программой дисциплины создано 50 электронных образовательных ресурсов по гистологическим препаратам из разделов частной гистологии, являющихся основой пяти учебных модулей при приобретении умений и отработке студентами практических навыков (табл. 1).

При этом, возможность изучения ЭОР обеспечена для студентов с помощью размещения на образовательном контенте кафедры гистологии Уральского государственного медицинского университета (зав. кафедрой проф. Сазонов С.В.) на канале YouTube в свободном доступе. Ссылка на канал:

<https://www.youtube.com/channel/UCyU57dk5oUyj5duo4t9k4mQ/videos>

Препараты из раздела «Общая гистология», входящие во 2 модуль, студентам удобнее изучать с использованием цифрового ресурса, размещенного так же на образовательном контенте канала YouTube в свободном доступе «HistoNavigator — виртуальная гистология» кафедры гистологии Ярославского государственного медицинского университета (зав. каф. — проф. Павлов А.В.). Ссылка на канал:

<https://www.youtube.com/channel/UCgmMkx7EYStTevhqiYejcBw>

Оценивание знаний, умений, навыков на текущих практических занятиях

Проводится в форме входящего тестового задания (ТТКЗ) и оценивания приобретённых практических навыков на занятии.

Тестовые задания (ТТКЗ) формируются случайным образом из банка тестов и предлагается в форме on-line тестирования с использованием разработанного на кафедре ресурса тестирования с использованием платформы Moolde.usma.ru — гистология — тестовые контроли к занятиям.

Оценка за тест ставится в баллах (от 2 до 5 баллов) в соответствии с количеством правильных ответов. Менее 70 % правильных ответов — два балла, от 70 % до 79 % — три балла, от 80 % до 89 % — 4 балла, от 90 % до 100 % — 5 баллов.

Приобретение практических навыков студентом может осуществляться как традиционным способом с использованием светового микроскопа непосредственно на кафедре с использованием разработанных на кафедре методических рекомендаций и ЭОР, так и с использованием сканированных (оцифрованных) гистологических препаратов. Использование на практическом занятии оцифрованных препаратов позволяет студенту сформировать свой собственный «электронный гистологический альбом студента» по темам занятий с изучаемыми препаратами и обозначениями их основных структурных элементов. Ссылка на рекомендуемый канал сканированных препаратов по гистологии:

<https://histologyguide.com/slidebox/slidebox.html>

Оценка усвоения практических навыков проводится в конце занятия с использованием одного контрольного гистологического препарата из изученных на занятии, с использованием светового микроскопа. Оценка выставляется в соответствии с критериями оценки практических навыков, утверждённых на кафедральном совещании (табл. 2). В дальнейшем, при подсчете итоговых баллов за модуль, оценка переводится в баллы.

Критерии оценки практических навыков студента на практическом занятии

Характеристика ответа по гистологическому препарату	Оценка (баллы) за препарат
<p>Студентом показано совершенное владение техникой микроскопии. Студент узнал препарат. Дан полный, развернутый ответ по предложенному препарату. Ответ изложен литературным языком с использованием современной гистологической терминологии. Могут быть допущены недочеты в определении понятий, исправленные студентом самостоятельно в процессе ответа.</p>	5
<p>Студентом показано совершенное владение техникой микроскопии. Студент узнал препарат. Дан полный, развернутый ответ по препарату. Ответ изложен с использованием современной гистологической терминологии. Могут быть допущены 2-3 неточности или незначительные ошибки, исправленные самим студентом.</p>	4
<p>Студентом показано владение техникой микроскопии. Студент узнал препарат. Структурные элементы препарата не называет. Допускаются ошибки в употреблении терминов. Речевое оформление ответа по препарату требует поправок, коррекции.</p>	3
<p>Студентом не показано владение техникой микроскопии (не смог настроить микроскоп). или Студент не узнал препарат. Ответ представляет собой разрозненные знания с существенными ошибками. Присутствуют фрагментарность, нелогичность изложения, речь неграмотная, гистологическая терминология не используется. Дополнительные и уточняющие вопросы преподавателя не приводят к коррекции ответа студента.</p>	2

Дистанционное проведение практического занятия наиболее удобно с использованием платформы Microsoft Teams (MS Teams). MS Teams доступен сотрудникам и студентам УГМУ бесплатно, как расширение корпоративной электронной почты университета. Создание на этой платформе команды из студентов конкретной учебной группы позволяет в дальнейшем: создать календарь занятий с автоматической рассылкой участникам напоминаний о предстоящем событии, отслеживать посещаемость, формировать «цифровой след» работы студента и преподавателя (англ. *digital footprint*), использовать кроме демонстрации, заранее подготовленные преподавателем другие дополнительные программные продукты: прикрепленные фрагменты обучающих фильмов, цифровые образовательные ресурсы, сканированные препараты (рис. 1), а по сути — любые электронные продукты в том числе из сети Интернет в режиме реального времени. Платформа обеспечивает «живое» общение во время занятия со студентами с использованием видеокамеры и микрофона, обеспечивает обратную связь между преподавателем и обучающимися.

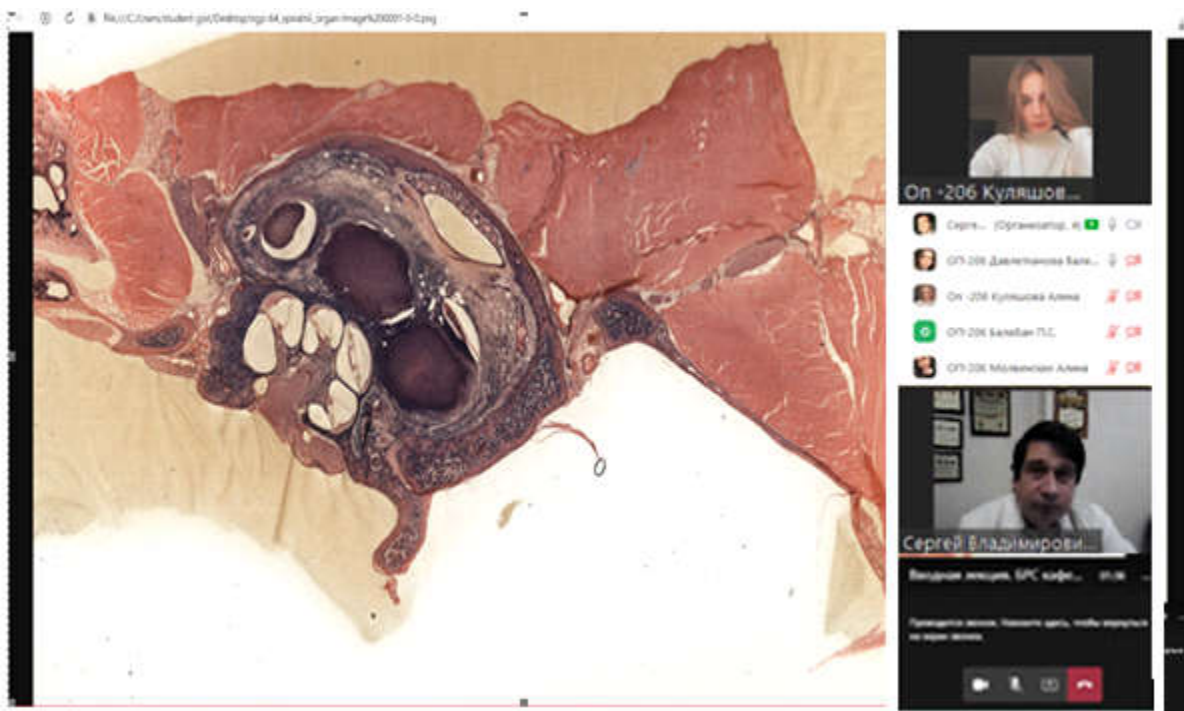


Рис. 1. Скриншот с рабочего стола преподавателя с демонстрацией через платформу MS Teams во время проведения практического занятия оцифрованного препарата в режиме on line. В центральном рабочем окне — оцифрованный гистологический препарат «Кортиев орган» (тотальный срез, малое увеличение), в правой части экрана: в нижнем окне — блок контроля за студенческой аудиторией, микрофоном и камерой, в верхнем окне — испытуемый студент

При использовании данной платформы можно в режиме реального времени осуществлять опрос по сканированному препарату конкретного студента в конце занятия с выставлением ему второй оценки в соответствии с утвержденными критериями (табл. 2), за исключением техники настройки микроскопа. Полученные в течение занятия оценки (за ТТКЗ и оценку за препарат) заносятся в электронный журнал группы и учитываются при формировании в дальнейшем количества баллов за дисциплину в соответствии с БРС кафедры.

Заключение

У цифровой трансформации образовательного процесса на кафедре гистологии, наряду с положительным достижением — созданием инструмента, позволяющего осуществлять учебный процесс при дистанционном обучении студентов имеются и некоторые недостатки: отсутствие непосредственной работы с микроскопом и традиционными гистологическими препаратами; меньший контроль за обучающимися; ослабление личного контакта преподавателя и студентами; для проведения ДО и использования созданных на кафедре электронных образовательных ресурсов студенту необходимо иметь достаточно качественное оборудование: компьютер, а так же должен быть обеспечен устойчивый доступ в сети Интернет [12]. В то же время, внедрение в учебный процесс разработанных ранее ЭОР и оцифрованных гистологических препаратов позволяет обеспечить большую доступность студентам образовательных технологий как на кафедре гистологии, так и за ее пределами что, соответственно,

создает дополнительные предпосылки к обеспечению качества подготовки по дисциплине «Гистология, эмбриология и цитология» и внедрение в процесс цифровых технологий. Нужно учитывать, что дистанционный формат проведения образовательного процесса на кафедре требует и специальной подготовки профессорско-преподавательского состава [13]. Проведенный анализ средней успеваемости студентов в периоды очного и дистанционного обучения [14] показал даже некоторое улучшение показателей как в целом по факультету (на 26,9 %), так и по всем проанализированным группам (на 16,7–35,1 %) при ДО.

Таким образом, разработанные на кафедре обучающие продукты в рамках цифровизации учебного процесса по дисциплине «гистология, эмбриология, цитология» могут быть использованы в условиях перевода обучения на дистанционный формат, а так же быть использованы как дополнительные, вспомогательные технологии при возвращении к традиционной и гибридной формам обучения.

Литература

1. Сазонов, С. В. Новые возможности инновационных технологий обучения студентов на кафедре гистологии / С. В. Сазонов, Е. О. Шамшурина, О. Ю. Береснева. — Текст: непосредственный // Морфология. — 2009. — Т.136, №4 — С. 123.
2. Павлов, А. В. Виртуальная микроскопия в преподавании гистологии — новая реальность эпохи цифровых технологий / А. В. Павлов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — Т. 156, № 5. — С.75-84.
3. Сазонов, С. В. Использование электронных образовательных ресурсов в обучении студентов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии / С. В. Сазонов. — Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник. — 2016. — № 2. — С. 178-79.
4. Сазонов, С. В. Электронные образовательные ресурсы в обучении студентов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии / С. В. Сазонов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2017. — Т.151, № 3. — С. 100-101.
5. Сазонов, С. В. Вектор развития — цифровая гистология / С. В. Сазонов. —Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — Т.156, № 6. — С. 118-19.
6. Особенности дистанционного электронного обучения на кафедре гистологии в условиях пандемии Covid-19 / С. В. Сазонов, О. Ю. Береснева, Е. О. Шамшурина [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Уральского государственного медицинского университета. — 2021. — Т. 5, № 4. — С. 30-35.
7. Сазонов, С. В. Цифровые технологии в изучении гистологии / С. В. Сазонов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2018. — Т. 153, № 3. — С. 242.
8. Сазонов, С. В. Создание мультимедийного электронного образовательного ресурса для обучения и закрепления навыков и умений студентов по гистологии / С. В. Сазонов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2014. — Т, № 3. — С. 169.
9. Сазонов, С. В. Оцифрованные гистологические препараты в обучении и отработке практических навыков и умений при изучении гистологии в медицинском вузе / С. В. Сазонов. — Текст : непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2017. — Т.16, №4. — С. 127-31.
10. Сазонов, С. В. Использование оцифрованных гистологических препаратов в условиях дистанционного обучения студентов / С. В. Сазонов, О. Ю. Береснева. — Текст : непосредственный // Неделя медицинского образования : сборник тезисов XII общероссийской конференции с международным участием (29 марта — 2 апреля 2021 года). — Москва, 2021. — С. 9.

11. Whole slide imaging для приобретения навыков чтения гистологических препаратов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии УГМУ в условиях дистанционного обучения / О. Ю. Береснева, С. А. Денисенко, С. В. Сазонов, Е. О. Шамшурина. — Текст : непосредственный // Вестник Уральского государственного медицинского университета. — 2021. — № 3. — С. 3-5.
12. Береснева, О. Ю. Некоторые особенности учебной мотивации студентов на кафедре гистологии / О. Ю. Береснева, А. В. Максимова, С. В. Сазонов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2014. — Т. 145, № 3. — С. 32.
13. Сазонов, С. В. Проблемы подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации по гистологии, эмбриологии, цитологии и преподавания этой учебной дисциплины в медицинских вузах / С. В. Сазонов, И. А. Одинцова, Л. М. Ерофеева. — Doi:10.20340/mv-mn.17(25).01.10. — Текст : непосредственный // Морфологические ведомости. — 2017. — Т.25, №1. — С. 45-48.
14. Сазонов, С. В. Оценка качества подготовки студентов медицинского вуза по дисциплине «гистология, цитология, эмбриология» при внедрении балльно-рейтинговой системы / С. В. Сазонов. — Текст : непосредственный // Вестник Уральского государственного медицинского университета. — 2019. — № 2. — С.55-58.

Сазонов Сергей Владимирович (контактное лицо) — заведующий кафедрой гистологии, доктор медицинских наук, профессор, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, тел.: (343) 214-85-06, E-mail: prof-ssazonov@yandex.ru

А.Ф.Салеева, О.В.Тасакова, А.Г.Гунин, Н.Н.Голубцова, К.В.Нестерин
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова»,

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ mTOR В РЕАЛИЗАЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР)

Обзор содержит информацию об истории открытия и внутриклеточных процессах с участием сигнального пути mTOR. mTOR представляет собой атипичную сериновую/треониновую протеинкиназу, которая относится к семейству фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и взаимодействует с несколькими белками с образованием двух различных комплексов, называемых mTOR-комплексом 1 (mTORC1) и 2 (mTORC2). Приводятся сведения, что mTOR помимо регуляции ключевых онтогенетических процессов, тесно связан также с нарушением пролиферации клеток при различных патологических состояниях, например, при возникновении опухолей или старении. Однако, данные об участии mTOR-сигнализации в возрастных изменениях кожи малочисленны и относятся в основном к эпидермальным кератиноцитам и патологии.

Ключевые слова: *внутриклеточная сигнализация, mTOR, mTORC1, mTORC2, возрастные изменения, кожа, онтогенез*

A.F.Saleeva, O.V.Tasakova, A.G. Gunin, N.N.Golubtsova, K.V.Nesterin
Chuvash State University named after I.N.Ulyanov

INTRACELLULAR SIGNALING OF MTOR WITHIN HUMAN AGE-RELATED CHANGES (REVIEW)

The review contains information about the history of discovery and intracellular processes involving the mTOR signaling pathway. mTOR is an atypical serine/threonine protein kinase which belongs to the phosphoinositide-3 kinase (PI3K) family and interacts with several proteins with the formation two different complexes called mTOR complex 1 (mTORC1) and 2 (mTORC2). It is written that mTOR, in addition to regulating key ontogenetic processes, is also closely related to the violation of cell proliferation in various pathological conditions, for example, in a case of tumors or aging. However, data on the involvement of mTOR signaling in age-related skin changes are few and relate mainly to epidermal keratinocytes and pathology.

Keywords: *intracellular signaling, mTOR, mTORC1, mTORC2, age-related changes, skin, ontogenesis*

Введение

Расшифровка молекулярных механизмов возрастных изменений является одной из приоритетных медико-биологических проблем. Старение является основным фактором риска для большинства заболеваний человека, и ожидается, что разработка мероприятий по снижению внутренней скорости старения снизит риск возрастных заболеваний, включая сердечнососудистые заболевания, рак и деменцию. В рамках указанной проблемы исследование механизмов действия сигнального пути mTOR в развитии возрастных изменений органов является важной задачей, которой посвящен данный обзор. Ее решение позволит раскрыть механизмы регуляции внутриклеточных процессов с участием mTOR, что в итоге расширит современные знания о физиологической и патофизиологической роли этой сигнализации в онтогенезе.

Цель исследования

Изучить современную литературу о внутриклеточной сигнализации mTOR в реализации возрастных изменений человека.

Результаты и обсуждение

История открытия белков сигнального пути mTOR началась в 70-х годах XX века, когда в образцах почвы на полинезийском острове Рапа-Нуи из *Streptomyces hygroscopicus* был выделен новый противогрибковый препарат. Его назвали рапамицин [Saxton R.A., Sabatini D.M., 2017; Johnson S.C. et al., 2013]. В 1990-х годах была обнаружена мишень рапамицина у дрожжей (TOR) и у млекопитающих — mTOR [Johnson S.C. et al., 2013]. mTOR представляет собой атипичную сериновую/треониновую протеинкиназу, которая относится к семейству фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и взаимодействует с несколькими белками с образованием двух различных комплексов, называемых mTOR-комплексом 1 (mTORC1) и 2 (mTORC2). Известно, что mTORC1 имеет шесть, а mTORC2 семь сложных белковых компонентов. Эти комплексы отличаются уникальными вспомогательными белками: регулируемым ассоциированным белком mTOR (RAPTOR) для mTORC1 и не чувствительным к рапамицину компаньоном mTOR (RICTOR) для mTORC2. Комплексы, содержащие mTOR, имеют различные входящие и выходные сигналы [Gonzalez S., Rallis C., 2017].

Путь mTORC1 объединяет входы как минимум от пяти основных внутриклеточных и внеклеточных сигналов — факторов роста, стресса, энергетического статуса, кислорода и аминокислот [Wu C.W., Storey K.B., 2021], управляя многими основными процессами, включая белковый синтез, синтез липидов, производство АТФ и аутофагию [Gonzalez S., Rallis C., 2017; Wang Y., Zhang H., 2019; Deleyto-Seldas N., Efeyan A., 2021]. Ключевыми регуляторами mTORC1 являются TSC1 и TSC2. ГТФ-связанная форма Rheb непосредственно взаимодействует с mTORC1 и сильно стимулирует ее киназную активность [Saxton R.A., Sabatini D.M., 2017]. TSC1/2 передает сигналы, воздействующие на mTORC1, включая факторы роста, такие как инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1, которые стимулируют пути фосфатидил инозитол-3 киназу и Ras [Saxton R.A., Sabatini D.M., 2017]. Эффекторные киназы этих путей — протеинкиназа B (Akt / PKB), киназы 1/2 (ERK1/2) и рибосомная S6 киназа (RSK1) непосредственно фосфорилируют комплекс TSC1 / TSC2 для его инактивации и, таким образом, активируют mTORC1 [Saxton R.A., Sabatini D.M., 2017]. Канонический путь Wnt, основной регулятор роста клеток, пролиферации, полярности, дифференцировки и развития, также активирует mTORC1 через TSC1/2. В этом случае сигнализация Wnt ингибирует гликогенсинтазакиназу 3 β , которая обычно фосфорилирует и стимулирует активность TSC2 [Martinez-Zamudio R.I. et al., 2017]. mTORC1 также усиливает гликолитический путь за счет увеличения трансляции фактора, индуцируемого гипоксией 1 β (HIF β), который управляет экспрессией фосфофруктокиназы (PFK) [Duvel K. et al., 2010]. Кроме того, mTORC1 подавляет катаболизм, такой как аутофагия и биогенез лизосом, посредством фосфорилирования ULK1 (unc-51, как активирующая аутофа-

гию киназа 1) и фактора транскрипции EB (TFEB) [Kim J. et al., 2011; Martina J.A. et al., 2012]. И, наконец, mTORC1 регулирует рост и метаболизм клеток в ответ на воздействия окружающей среды, такие как факторы роста, питательные вещества и повреждение ДНК. Системное воспаление также вызывает снижение синтеза белка за счет ингибирования пути Akt/ mTOR [Argilys J.M. et al., 2016]. Таким образом, он играет важную роль в развитии, физиологических процессах и заболеваниях.

По сравнению с mTORC1, гораздо меньше известно о пути mTORC2. Raptor в mTORC1 заменен на Rictor в mTORC2 [Sarbasov D.D. et al., 2004]. mTORC2 также включает DEPTOR, регуляторные субъединицы mSin1 и Protor1/2 [Peterson T.R. et al., 2009; Frias M.A. et al., 2006; Woo S.Y. et al., 2007]. Сигнализация mTORC2 зависит от факторов роста, таких как инсулин, через пока плохо изученный механизм с участием фосфатидил инозитол-3 киназы [Saxton R.A., Sabatini D.M., 2017]. Один из рассматриваемых потенциальных механизмов включает новую роль рибосом, поскольку рибосомы необходимы для активации mTORC2, а mTORC2 связывает их с зависимым от фосфатидил инозитол-3 киназы способом [Kos-Braun I.C., Kos M., 2017]. mTORC2 в основном контролирует миграцию клеток посредством фосфорилирования членов семейства протеинкиназ направленных на управление цитоскелетом. mTORC2 контролирует Akt, индуцированную сывороткой и глюкокортикоидами протеинкиназу 1 (SGK1) и протеинкиназу C [Guri Y., Hall M.N., 2016]. Akt регулирует клеточные процессы, такие как обмен веществ, выживание, апоптоз, рост и пролиферацию через фосфорилирование нескольких эффекторов [Holroyd A.K., Michie A.M., 2018]. mTORC2 непосредственно активирует Akt путем фосфорилирования его гидрофобного участка. mTORC2 также непосредственно активирует SGK1 киназу, которая контролирует ионный транспорт и рост клеток [Guri Y., Hall M.N., 2016]. mTORC2 способен активировать протеинкиназу C, что сопровождается изменениями в форме клеток посредством изменений организации актинового цитоскелкта [Martinez-Zamudio R.I. et al., 2017]. mTORC2 также может модулировать активность mTORC1, стимулируя протеинкиназу B, вызывая последующее ингибирование mTOR. mTORC1 занимает центральное место в пути mTOR, и его ингибирование или снижение считается этапом, ограничивающим скорость во многих нижестоящих процессах [Vasic V. et al., 2021]. Однако точные механизмы регулирования транскрипции mTOR к настоящему времени остаются неизвестными. Таким образом, в качестве основного сигнального пути для регулирования и контроля синтеза белка, путь сигнала mTOR участвует в регуляции важнейших физиологических процессов. mTOR функционирует внутриклеточно как физиологический датчик питательных веществ, регулируя обмен веществ и рост.

На сегодняшний день ингибиторы, нацеленные на PI3K или узлы этого пути, АКТ и mTOR, лучше всего изучаются и достигли клинических испытаний как мишени для фармакологического воздействия при канцерогенезе и возрастных изменениях [Chen et al., 2012; Laplante, Sabatini, 2012]. Итак, на сегодняшний день имеются определенные данные о регуляторах и эффекторах mTOR и обсуждают-

ся конкретные случаи, которые служат парадигмами для различных режимов регулирования mTOR и управления им [Ma, Blenis, 2009]. Однако, учитывая, что сроки и продолжительность активности пути mTOR контролируются и зависят от изобилия и качества питательных веществ, гормональных сигналов, факторов роста, стресса и кислорода [Gonzalez, Rallis, 2017] следует предположить, что на протяжении онтогенеза человека и животных физиологическая и патофизиологическая роль этой сигнализации может изменяться. Необходимо отметить, что на сегодняшний день в мировой науке не проводились исследования этой важнейшей регуляторной системы в онтогенетическом аспекте. В пользу выдвинутых предположений свидетельствует тот факт, что со временем активация mTORC1 факторами роста и питательными веществами, направленная на ингибирование аутофагии и синтез белка, может способствовать клеточному стрессу (агрегация белка, дисфункция органелл, окислительный стресс), что может привести к накоплению повреждений, снижению функции клеток и, таким образом, способствовать развитию связанных с возрастом заболеваний.

Исследования последних лет показали, что mTOR помимо регуляции ключевых онтогенетических процессов, тесно связан также с нарушением пролиферации клеток при различных патологических состояниях, например, при возникновении опухолей или старении [Liu J. et al, 2017; Qin D. et al, 2018; Zhang et al., 2000]. Активация mTOR была описана как особенность стареющих тканей и клеток [Nacarelli et al., 2015], предполагая, что активация пути является компонентом возрастной дисфункции в различных условиях и может лежать в основе возрастного функционального снижения. Генетическая редукция mTOR значительно увеличивает продолжительность жизни у мышей с синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), что дает обоснование фармакологического ингибирования пути mTOR при лечении HGPS [Cabral W.A. et al., 2021]. Кроме того, путь mTOR является прямой мишенью сигнального пути IGF-1, который является основным фактором старения [Kenyon C.J., 2010].

Ингибирование активности mTOR индуцирует продление жизни у дрожжей, червей, мух и мышей [Walters H.E., Cox L.S., 2018]. Возможно, что ингибирование mTORC1 может предотвратить дегенерацию тканей за счет улучшения функции стволовых клеток [Walters H.E., Cox L.S., 2018]. На сегодняшний день неизвестно, обладают ли какие-то специфические ткани или определенные типы клеток доминирующей ролью в эффекте ингибирования mTORC1 на возрастные изменения.

В коже нарушение регуляции пути PI3K/АКТ/mTOR может привести к тяжелым патологическим состояниям, характеризующимся неконтролируемой пролиферацией и воспалением, включая кожные гиперпролиферативные, такие как псориаз, атопический дерматит, пузырчатка, а также злокачественные заболевания [Karagianni F. et al., 2022].

Физиологическое старение кожи проявляется фотоповреждением и атрофией дермы с уменьшением подлежащих тканей и нарушением барьерной функции. Уменьшение численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме можно

рассматривать в качестве глобальных показателей, характеризующих старение кожи и лежащих в основе клинических возрастных изменений [Gunin A.G. et al., 2014; Golubtsova N.N. et al., 2015; Chang A.L., 2016; Tissot F.S. et al., 2018]. Показано, что mTOR имеет решающее значение в развитии фиброза в коже, путем конвергенции с сигнальными путями TGF- β [Jiménez-Uribe A.P. et al., 2021]. В фибробластах сигнальный путь mTOR может активироваться гистатин 1 — богатый гистидином полипептид, который существует в слюне [Cheng L. et al., 2021]. Ингибирование рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) ослабляет индуцированный ультрафиолетом В канцерогенез кожи, а также активацию нижестоящих сигнальных путей, включая АКТ/mTOR [Thakur M.A. et al., 2018].

Заключение

Таким образом, изучение регуляторного пути mTOR для возрастных изменений кожи человека является перспективным направлением и требует дальнейших исследований.

Работа поддержана Грантом научных школ ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова».

Литература

1. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease / J. M. Argilís, N. Campos, J. M. Lopez-Pedrosa [et al.]. — Text : visual // Journal of the American Medical Directors Association. — V. 17, № 9. — P. 789–796.
2. Inhibitors of histone acetyltransferases KAT6A/B induce senescence and arrest tumor growth / J. B. Baell, D. J. Leaver, S. J. Hermans [et al.]. — Text : visual // Nature. — 2018. — V. 560. — № 7717. — P. 253–257.
3. Genetic reduction of mTOR extends lifespan in a mouse model of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome / W. A. Cabral, U. L. Tavares, I. Beeram [et al.]. — Text : visual // Aging Cell. — 2021. — V. 20. — № 9. — P. e13457.
4. Chang, A. L. Expanding our understanding of human skin aging / A. L. Chang. — Text : visual // J. Invest. Dermatol. — 2016. — V. 136. — № 5. — P. 897–899.
5. Chen, Y. PI3K: a potential therapeutic target for cancer / Y. Chen, B. C. Wang, Y. Xiao. — Text : visual // J. Cell Physiol. — 2012. — V. 227, № 7. — P. 2818–2821.
6. Histatin 1 enhanced the speed and quality of wound healing through regulating the behavior of fibroblast / L. Cheng, X. Lei, Z. Yang [et al.]. — Text : visual // Cell Prolif. — 2021. — V. 54, № 8. — P. e13087.
7. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging / M. A. Cole, T. Quan, J. J. Voorhees, G. J. Fisher. — Text : visual // J. Cell Common Signal. — 2018. — V. 12, № 1. — P. 35–43.
8. Deleyto-Seldas, N. The mTOR-Autophagy Axis and the Control of Metabolism / N. Deleyto-Seldas, A. Efeyan A. — Text : visual // Front Cell Dev Biol. — 2021. — V. 9. — P. 655731.
9. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1 / K. Duvel, J. L. Yecies, S. Menon [et al.]. — Text : visual // Mol. Cell. — 2010. — V. 39. — P. 71–183.
10. Predominant Role of mTOR Signaling in Skin Diseases with Therapeutic Potential / F. Karagianni, A. Pavlidis, L. S. Malakou [et al.]. — Text : visual // Int J Mol Sci. — 2022. — V. 23, № 3. — P. 1693.
11. Kenyon, C. J. The genetics of ageing / C. J. Kenyon. — Text : visual // Nature. — 2010. — V. 464. — P. 504–512.

12. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 / J. Kim, M. Kundu, B. Viollet, K. L. Guan. — Text : visual // *Nat. Cell Biol.* — 2011. — V. 13. — P. 132–141.
13. Backstage players of fibrosis: NOX4, mTOR, HDAC, and S1P; companions of TGF- β / A. P. Jiménez-Uribe, T. Gymez-Sierra T., O. E. Aparicio-Trejo [et al.]. — Text : visual // *Cell Signal.* — 2021. — V. 87. — P. 110123.
14. mSin1 is necessary for Akt/PKB phosphorylation, and its isoforms define three distinct mTORC2s / M. A. Frias, C. C. Thoreen, J. D. Jaffe [et al.]. — Text : visual // *Curr. Biol.* — 2006. — V. 16. — P. 1865–1870.
15. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB / J. A. Martina, Y. Chen, M. Gucek, R. Puertollano. — Text : visual // *Autophagy.* — 2012. — N  8. — P. 903–914.
16. Gonzalez, S. The TOR signaling pathway in spatial and temporal control of cell size and growth / S. Gonzalez, C. Rallis C. — Text : visual // *Front Cell Dev Biol.* — 2017. — V. 5. — P. 61.
17. Age-related changes in angiogenesis in human dermis / A. G. Gunin, V. V. Petrov, N. N. Golubtsova [et al.]. — Text : visual // *Experimental Gerontology.* — 2014. — V. 55. — P. 143-151.
18. Golubtsova, N. N. Age related changes in serine arginine protein kinase 1 (SRPK1) content in the human dermis / N. N. Golubtsova, N. K. Kornilova, A. G. — Text : visual // *Advances in Gerontology.* — 2018. — T. 8. — N  2. — P. 147-152.
19. Guri, Y. mTOR signaling confers resistance to targeted cancer drugs / Y. Guri, M. N. Hall. — Text : visual // *Trends Cancer.* — 2016. — V. 2, N  11. — P. 688-697.
20. Holroyd, A. K. The role of mTOR-mediated signaling in the regulation of cellular migration / A. K. Holroyd, A. M. Michie. — Text : visual // *Immunol Lett.* — 2018. — V. 196. — P. 74-79.
21. Huang, F. Regulation of KAT6 Acetyltransferases and their roles in cell cycle progression, stem cell maintenance, and human disease / F. Huang, S. M. Abmayr, J. L. Workman. — Text : visual // *Mol Cell Biol.* — 2016. — V. 29, V. 36. — N  14. — P. 1900-1907.
22. Kenyon, C. J. The genetics of ageing / C. J. Kenyon. — Text : visual // *Nature.* — 2010. — V. 464. — P. 504–512.
23. Kos-Braun, I. C. Post-transcriptional regulation of ribosome biogenesis in yeast / I. C. Kos-Braun, M. Kos M. — Text : visual // *Microb Cell.* — 2017. — V. 4. — N  5. — P. 179-181.
24. Targeting the mTOR pathway in breast cancer / J. Liu, H. Q. Li, F. X. Zhou [et al.]. — Text : visual // *Tumour Biol.* — 2017. — V. 39. — N  6. — P. 1010428317710825.
25. Histone Acetyltransferase KAT6A upregulates PI3K/AKT signaling through TRIM24 binding / D. Lv, F. Jia, Y. Hou [et al]. — Text : visual // *Cancer Res.* — 2017. — V. 77. — N  22 — P. 6190-6201.
26. Snap Shot: Cellular senescence pathways / R. I. Martinez-Zamudio, L. Robinson, P. F. Roux, O. Bischof. — Text : visual // *Cell.* — 2017. — V. 170. — N  4. — P. 816-816.
27. Nacarelli, T. Aberrant mTOR activation in senescence and aging: A mitochondrial stress response / T. Nacarelli, A. Azar, C. Sell. — Text : visual // *Exp Gerontol.* — 2015. — V. 68. —P. 66–70.
28. DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival / T. R. Peterson, M. Laplante, C. C. Thoreen [et al.]. — Text : visual // *Cell.* — 2009. — V. 137. — P. 873–886.
29. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton / D. D. Sarbassov, S. M. Ali, D. H. Kim [et al.]. — Text : visual // *Curr. Biol.* — 2004. — V. 14. — P. 1296–1302.

30. Rapamycin protects skin fibroblasts from ultraviolet B-induced photoaging by suppressing the production of reactive oxygen species / D. Qin, R. Ren, C. Jia [et al.]. — Text : visual // Cell Physiol Biochem. — 2018. — V. 46, № 5. — P. 849-1860.
31. Saxton, R. A. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease / R. A. Saxton, D. M. Sabatini. — Text : visual // Cell. — 2017. — V. 68. — P. 960–976.
32. Inhibition of Fibroblast Growth Factor Receptor Attenuates Ultraviolet B-Induced Skin Carcinogenesis / M. A. Thakur, A. R. Khandelwal, X. Gu [et al.]. — Text : visual // J. Invest Dermatol. — 2022. — P. S0022-202X(22)00375-X.
33. Johnson, S. C. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease / S. C. Johnson, P. S. Rabinovitch, M. Kaeberlein. — Text : visual // Nature. — 2013. — V. 493. — P. 338–345.
34. The role of histone acetyltransferases in normal and malignant hematopoiesis / X. J. Sun, N. Man, Y. Tan [et al.]. — Text : visual // Front Oncol. — 2015. — V. 5. — P. 108.
35. Dermal fibroblast SLC3A2 deficiency leads to premature aging and loss of epithelial homeostasis / F. S. Tissot, S. Estrach, E. Boulter [et al.]. — Text : visual // J. Invest Dermatol. — 2018. — V. pii: S0022-202X, № 18. — P. 32054-2.
36. Translating the Role of mTOR- and RAS-Associated Signalopathies in Autism Spectrum Disorder: Models, Mechanisms and Treatment / V. Vasic, M. S. O. Jones, D. Haslinger [et al.]. — Text : visual // Genes (Basel). — 2021. — V. 30. — V. 12, № 11. — P. 1746.
37. Wang, Y. Regulation of Autophagy by mTOR Signaling Pathway / Y. Wang, H. Zhang H. — Text : visual // Adv Exp Med Biol. — 2019. — V. 1206. — P. 67-83.
38. Walters, H. E. mTORC Inhibitors as broad-spectrum therapeutics for age-related diseases / H. E. Walters, L. S. Cox. — Text : visual // Int J Mol Sci. — 2018. — V. 19, № 8. — P. pii: E2325.
39. PRR5, a novel component of mTOR complex 2, regulates platelet-derived growth factor receptor beta expression and signaling / S. Y. Woo, D. H. Kim, C. B. Jun [et al.]. — Text : visual // J. Biol. Chem. — 2007. — V. 282. — P. 25604–25612.
40. Wu, C. W. mTOR Signaling in Metabolic Stress Adaptation / C. W. Wu, K. B. Storey. — Text : visual // Biomolecules. — 2021. — V. 11. — № 5. — P. 681.
41. Yang, X. J. MOZ and MORF acetyltransferases: Molecular interaction, animal development and human disease / X. J. Yang. — Text : visual // Biochim Biophys Acta. — 2015. — V. 1853, № 8. — P. 1818-1826.
42. Sell C (2000) Mitogen-independent phosphorylation of S6K1 and decreased ribosomal S6 phosphorylation in senescent human fibroblasts / H. Zhang, H. Hoff, T. Marinucci, V. J. Cristofalo. — Text : visual // Exp Cell Res. — V. 259. — P. 284–292.

Салеева Альбина Файзенуровна (контактное лицо) — старший преподаватель кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», albina13_@mail.ru

Н.В.Сгибнева¹, И.Г.Стельникова, Е.В.Румянцева¹

¹ ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского г. Нижний Новгород, Россия
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
г. Нижний Новгород, Российская Федерация

РАЗРАБОТКА ТРЕХМЕРНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩИХ РАЗДЕЛОВ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОМОЩИ ИНТЕРАКТИВНОГО ПРОГРАММНОГО ПАКЕТА

Представлен опыт работы по созданию трехмерной анатомической модели глубоких структур расположенных в полости черепа — синусы твердой мозговой оболочки, желудочки мозга (боковые, III и IV), а также базальные ганглии (хвостатое ядро, чечевицеобразное ядро и миндалевидное тело). Подобные модели существенно повышают визуализацию, способствуют повышению мотивации и качества обучения.

Ключевые слова: объемная визуализация, трехмерная анатомическая модель, анатомия человека.

N.V. Sgibneva, I.G. Stelnikova, E.V. Rumyanceva

*National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*

DEVELOPMENT OF A THREE-DIMENSIONAL ANATOMICAL MODEL FOR STUDYING THE RELEVANT SECTIONS OF HUMAN ANATOMY USING AN INTERACTIVE SOFTWARE PACKAGE

The paper presents the experience of creating a three—dimensional anatomical model of deep structures located in the cranial cavity — the sinuses of the dura mater, ventricles of the brain (lateral, III and IV), as well as basal ganglia (caudate nucleus, lenticular nucleus and amygdala). Such models significantly increase visualization, contribute to increased motivation and quality of learning.

Keywords: volumetric imaging, 3D anatomical model, human anatomy

Введение

Внедрение 3D технологий в медицинскую сферу, а также образование за последние десятилетия совершило настоящий прорыв. Использование данных технологий оказывает существенное влияние на повышение качества образовательного процесса, ускоряя и улучшая восприятие учебного материала, повышая качество образовательного процесса в целом.

В этом направлении преподавателями анатомии и студентами ранее были проведены разработки, в результате которых были созданы и запатентованы анатомические модели — Анатомическая функциональная модель гортани человека (Патент на полезную модель № 191781 от 21.08.2019 г. Сгибнева Н.В., Стельникова И.Г. и др.) и Подвижная модель стопы человека (Патент на полезную модель № 342211 от 11.09.2020. Сгибнева Н.В., Стельникова И.Г.) [1, 2].

Продолжая данную работу, мы запланировали разработку трехмерной анатомической модели, включающей глубокие структуры полости черепа человека — синусы твердой мозговой оболочки, желудочки мозга (боковые, III и IV), а также базальные ганглии (хвостатое ядро, чечевицеобразное ядро и миндалевидное тело). Берясь за данную разработку, мы испытывали определенный риск объединения в единой конструкции структур, принадлежащих к различным анатомическим системам. Но использование данной модели на практических занятиях по анатомии показывает, что понимание топографо-анатомических взаимоотношений структур, расположенных глубоко в полости черепа, довольно затруднительно, они не всегда доступны для визуализации, а также для понимания их строения [3, 4].

Цель работы

Создание трехмерной модели анатомических структур расположенных глубоко в полости черепа, позволяющей повысить уровень и качество объемной визуализации, а также их топографических взаимоотношений.

Материал и методы

Материалом для исследования послужила серия МРТ снимков живого человека (39 лет) без сопутствующих патологий. При помощи профессиональных свободных программных пакетов для обработки трёхмерных данных *Blender* и *Paraview* были предварительно изучены глубокие структуры черепа здорового человека — синусы твердой мозговой оболочки, желудочки мозга (боковые, III и IV), а также базальные ганглии (хвостатое ядро, чечевицеобразное ядро и миндалевидное тело).

Результаты и обсуждение

Из опыта предыдущих работ стало понятно, что мы не можем смоделировать структуры, используя только МРТ данные, поскольку напрямую данные имиджинга предназначены только для клинической диагностики.

В тоже время, имеющиеся в нашем распоряжении общедоступные стандартные программы для обработки МРТ снимков *Blender* и *Paraview*, несмотря на огромное количество инструментов анализа данных предназначенных для анализа изображений анатомических образований, не дали возможность для создания качественных объемных анатомических объектов. В частности, в пакете *Paraview* реализована возможность динамически изменять уровень изоповерхности, но для анализа глубоких структур человеческого организма отсутствуют удобные инструменты отсечения мешающих рядом расположенных тканей (костные структуры, ткани оболочек головного мозга и пр.).

В программе *Blender* имеются удобные инструменты отсечения лишней геометрии, однако пакет работает с готовыми поверхностями, а не с данными в объеме, что делает невозможным динамическую подстройку уровня изоповерхности.

Для улучшения качества работы с данными МРТ мы пришли к решению разработки специального интерактивного программный пакет *Dicom2stl* [*LitDicom2stl* <https://github.com/dafadey/dicom2stl>]. Он позволяет выделять из объёмных данных МРТ изображений изоповерхности и сохранять их в формате STL. Данные МРТ

изображений представляются на простой регулярной сетке, их чтение осуществляется с помощью пакета *Insight Toolkit (ITK) 5.2.1 [LitKitware]*. Этот метод редактирования оказался очень удобен для очищения результатов от паразитных структур. Интерфейс программы разработан с помощью OpenGL3 с шейдерами и пакета *dear ImGUI [LitDear]*. Разработанный программный пакет является свободным и распространяется под лицензией *GPL V3*.

В процессе работы с изображением желудочки мозга выделялись непосредственно из МРТ снимка методом построения изоповерхности. При этом использовалась коррекция уровней, что позволило существенно улучшить результат, так как в случае мягких тканей, граница объекта не всегда может быть представлена одним уровнем поля отклика ядер водорода детектируемого при МРТ. Уровень изоповерхности подбирался таким образом, чтобы медиальные поверхности желудочков отчётливо выделялись, а коэффициент коррекции подбирался для наилучшего представления их анатомических особенностей. Наилучшие результаты достигаются при разрешении МРТ ~1мм по всем трём пространственным направлениям. Поверхность желудочков конвертировалась в формат STL и далее обрабатывалась в пакете *Blender*. Для построения модели базальных ганглиев использовались внутренние поверхности желудочков, как формообразующие. Линии синусов твердой мозговой оболочки строились по анатомическим особенностям самой твердой мозговой оболочки и костей черепа, визуализируемым методом изоповерхностей на том же МРТ снимке. Для удобства работы с «ветвистой» структурой синусов был разработан скрипт на языке *Python* для *Blender*. Это позволило автоматически создавать цилиндрические трубопроводы синусов и плавно соединять их отдельные ветви.

Напечатанные элементы анатомической конструкции крепятся на изогнутой опоре-подставке, в которую фиксируются желудочки мозга. На опоре-подставке отдельно от центрального стрежня также жестко закреплены синусы твердой мозговой оболочки в правильном анатомическом положении по отношению к другим анатомическим образованиям, а также относительно друг друга. Детали конструкции, обозначаемые как «базальные ганглии» фиксируются непосредственно друг возле друга последовательно отдельными компонентами, в единственно возможном правильном анатомическом положении, соответствия их топографическим взаимоотношениям в полости черепа.

Заключение

При помощи специального интерактивного программного пакета *Dicom2stl* была создана трехмерная анатомическая модель глубоких структур полости черепа, которая в последующем была напечатана на 3D принтере из полимерного материала. Данная модель является точной копией представленных анатомических образований, а также в конструкции модели соблюдены основные топографо-анатомические взаимоотношения объектов, расположенных в полости черепа. Данную модель мы с успехом используем на практических занятиях, т.к. она позволяет сформировать у обучаемых не только четкое представление о строении от-

дельных анатомических образований, но и понимание их реального размера и взаимного расположения.

Несмотря на то, что в настоящее время в свободной продаже имеется значительное количество разнообразных анатомических муляжей и пособий, поступающих в распоряжение кафедр морфологического профиля, подобные конструкции за счет своих характеристик не уступают соответствующим аналогам, имеющимся на российском и зарубежном рынке.

Литература

1. Сгибнева, Н. В. Функциональные 3D модели в преподавании клинической анатомии / Н. В. Сгибнева, И. Г. Стельникова В. Е. Савельев. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — № 2-3. — С. 188.
2. Сгибнева, Н. В. Способ создания анатомических 3D моделей на примере скелета стопы человека / Н. В. Сгибнева. — Текст : непосредственный // Современные проблемы морфологии : сборник статей конференции, посвящ. памяти академика РАН, профессора Л. Л. Колесникова. — Москва, 2020. — С. 200-202.
3. Лукьянцев, И. Ю. Моделирование анатомических объектов как важная форма углубленного изучения анатомии человека / И. Ю. Лукьянцев, С. В. Виноградова. — Текст : непосредственный // Известия Российской Военно-медицинской академии. — 2021. — Т.40, № 1-3. — С. 194-196.
4. Использование трехмерного моделирования и трехмерной печати в обучении нейрохирургов / С. В. Мишинов, В. В. Ступак, Т. З. Мамуладзе [и др.]. — Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016. — № 11-6. — С. 1063-1067.

Сгибнева Наталья Викторовна к.б.н. доцент кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, пр. Гагарина 25 к.1 тел. 8-920-022-10-81 sas36@mail.ru

С.С.Селявин, З.А.Воронцова, Е.И.Гусятинская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

РЕАКЦИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ОБЕДНЕННОГО УРАНА

Установлена высокая ценность и перспективность использования слюны как биологической жидкости для проведения клинических диагностических исследований. С этих позиций важным является проведения морфологического анализа состояния околоушной железы после перорального применения водного раствора обедненного урана как органа-мишени. С этих позиций в представленной работе проведено гистологическое исследование глубоких лимфатических узлов околоушных желез, состояние которых не исследовалось ранее в условиях воздействия водного раствора оксидов обедненного урана при инкорпорировании. Полученные данные являются отражением нарушений процессов образования секрета, что предполагает изменение гомеостаза слизистой оболочки ротовой полости. Данные изменения объясняет реакция пищевого поведения у экспериментальных крыс опытных групп, которые пили воду активней и в большем количестве на фоне контрольных. Морфологические критерии послужат четким обоснованием функциональных изменений и позволят выявить из них диагностически значимые. Целью исследования было выявить и оценить реакцию тучных клеток стромы околоушных лимфатических узлов в отдаленные сроки после однократного инкорпорирования водного раствора оксидов обедненного урана спустя три и шесть месяцев. Микроскопический анализ лимфатических узлов показал деструктивные изменения в лимфоидной ткани с фиброзированием, слабой плазматизацией и стертыми границами зональности в зависимости от отдаленности сроков. Результаты исследования тучных клеток показали динамичность количественных показателей в зависимости от отдаленности сроков и их морфофункциональное перераспределение соответственно методам их выявления. Полученные данные являются отражением нарушений процессов образования секрета, что предполагает изменение гомеостаза слизистой оболочки ротовой полости после воздействия обедненного урана.

Ключевые слова: околоушная слюнная железа, обедненный уран, лимфоидная система, тучные клетки

S.S.Selyavin, Z.A. Vorontsova, E.I.Gusyatinskaya

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

THE RESPONSE OF THE REGIONAL LYMPH NODES OF THE PAROTID GLAND TO THE IMPACT OF DEPLETED URANIUM

The high value and prospects of using saliva as a biological fluid for clinical diagnostic studies have been established. From these positions, it is important to conduct a morphological analysis of the condition of the parotid gland after oral administration of an aqueous solution of depleted uranium as a target organ. From these positions, in the presented work, a histological study of the deep lymph nodes of the parotid glands, the condition of which has not been studied before under the influence of an aqueous solution of depleted uranium oxides during incorporation, was carried out. The data obtained are a reflection of violations of the processes of secretion formation, which implies a

change in the homeostasis of the oral mucosa. These changes are explained by the reaction of eating behavior in experimental rats of experimental groups who drank water more actively and in greater quantities against the background of control. Morphological criteria will serve as a clear justification of functional changes and will allow to identify diagnostically significant ones from them. The aim of the study was to identify and evaluate the reaction of mast cells of the parotid lymph node stroma in the long term after a single incorporation of an aqueous solution of depleted uranium oxides three and six months later. Microscopic analysis of lymph nodes showed destructive changes in lymphoid tissue with fibrosis, weak plasmation and erased zoning boundaries depending on the remoteness of the timing. The results of the study of mast cells showed the dynamism of quantitative indicators depending on the remoteness of the timing and their morphofunctional redistribution according to the methods of their detection. The data obtained are a reflection of violations of the processes of secretion formation, which implies a change in the homeostasis of the oral mucosa after exposure to depleted uranium.

Keywords: *parotid salivary gland, depleted uranium, lymphoid system, mast cells*

Введение

В настоящее время расширился круг проблем, касающихся безопасности применения современного оружия с обедненным ураном (ОУ), загрязняющего территории продуктами взрывов и влияющих на здоровье военнослужащих и населения. Отдаленные последствия применения такого оружия остаются до конца неясными. Нерешенность проблемы сохранила её актуальность. В ряде последних работ был отмечен длительный характер поражения некоторых органов, что определило его опасность для жизнедеятельности. Поэтому возрос исследовательский интерес ученых, как отечественных, так и зарубежных к воздействию на организм обедненного урана, эффекты которого определяются химической токсичностью и радиоактивностью. Наличие противоречивых сведений о влиянии соединений урана на функциональные системы организма мотивирует к изучению его воздействия в экспериментальных условиях с морфологических позиций. Ряд последних работ констатирует радиотоксические биоэффекты обедненного урана и, следовательно, определенную опасность для живых организмов.

Лимфоидная система занимает важное место в комплексной оценке состояний при воздействии на организм различных дестабилизирующих факторов. Гистологическое исследование региональных лимфатических узлов имеет диагностическое, а также прогностическое значение. Лимфатические узлы, находящиеся в области околоушной слюнной железы, получили название околоушных. Ранее эти узлы называли поверхностными лицевыми, или скуловыми лимфатическими узлами, передними ушными. Позднее, с учетом положения этих лимфатических узлов, их определили как околоушные и отнесли к ним все узлы, лежащие в области околоушной слюнной железы. Их подразделяют на поверхностные и глубокие. Глубокие внутриорганные околоушные лимфатические узлы в количестве от четырех до шести лежат в толще околоушной слюнной железы между дольками в прослойках соединительной ткани. Включение лимфатических узлов в исследование обусловлено тем, что они являются неотъемлемым функциональным элемен-

том околоушной слюнной железы — это комплекс, представляющий интегральное целое, включающий паренхиму и строму, объединенные общей системой кровообращения и иннервации, формирующий иммунный ответ при нарушении гомеостаза, констатируя чувствительность взаимосвязанных органов изменением структурной организации на воздействие. Лимфоциты и тучные клетки стромы одними из первых констатируют возникшие нарушения. Считается что секрет, вырабатываемый околоушной слюнной железой, богат лактатдегидрогеназой (ЛДГ), принимающей активное участие в реализации антимуtagenного действия слюны.

С этих позиций в представленной работе проведено гистологическое исследование глубоких лимфатических узлов околоушных желез, состояние которых не исследовалось ранее в условиях воздействия водного раствора оксидов обедненного урана при инкорпорировании. Однако, в условиях эксперимента проведено немало исследований, характеризующих морфологическое состояние околоушных слюнных желез, не включающих региональные лимфатические узлы, при воздействии техногенных радионуклидов [4].

Цель исследования

Выявить и оценить реакцию тучных клеток стромы околоушных лимфатических узлов в отдаленные сроки после однократного инкорпорирования водного раствора оксидов обедненного урана спустя три и шесть месяцев.

Материал и методы

Модель эксперимента представлена белыми половозрелыми лабораторными крысами-самцами с начальным возрастом четыре месяца. Экспериментальные крысы, получавшие однократно водный раствор оксидов обедненного урана (в дозе 0,1 мг на 100 г массы) в пищевой рацион были разделены на две группы по десять особей с учетом отдаленных сроков исследования в эксперименте спустя три и шесть месяцев и соответствующий возрастной контроль — две группы по шесть (всего 32 особи). Были проведены общегистологические, специальные и иммуногистохимические реакции на парафиновых срезах.

Результаты исследования показали достоверное возрастание площади междольковой стромы околоушной слюнной железы независимо от сроков наблюдения по отношению к контролю на 14 и 19 % спустя три и шесть месяцев соответственно, где лежат глубокие лимфатические узлы

Микроскопический анализ лимфатических узлов показал деструктивные изменения в лимфоидной ткани с фиброзированием, слабой плазматизацией и стертыми границами зональности в зависимости от отдаленности сроков.

Результаты исследования тучных клеток показали динамичность количественных показателей в зависимости от отдаленности сроков и их морфофункциональное перераспределение соответственно методам их выявления.

Сравнительный анализ подсчета общего числа тучных клеток и их морфофункциональных типов: недегранулированных — в состоянии покоя, дегранулированных и васкуолизованных — активных форм, показал достоверное возрастание

их общего числа спустя три месяца по отношению к контролю с преобладанием дегранулированных форм на 15 % относительно контроля ($p < 0,05$). Через шесть месяцев в междольковой строме преобладали васкуолизированные тучные клетки и их число возросло на 24 % ($p < 0,05$), а их общее число было достоверно снижено относительно контрольных показателей.

Триптаза является информативным морфологическим и клинико-лабораторным маркером активности тучных клеток, которые являются чувствительным тестом. Он удобен для диагностики и лечения и может быть дополнено исследованием других медиаторов тучных клеток. Триптаза и гистамин высвобождаются вместе при дегрануляции тучными клетками в ходе реакции иммунного ответа и раскрывает их значение в воспалительных реакциях при активизации этих процессов.

В реакциях на лактатдегидрогеназу в ацинусах околоушной слюнной железы, наблюдалось диффузное распределение средних и пылевидных гранул формазана. Средние показатели оптической плотности ЛДГ на основе имидж анализа в ацинусах после инкорпорирования обедненного урана были достоверно выше контрольных показателей.

Заключение

Таким образом, однократное введение водного раствора оксидов обедненного урана вызвало стойкие изменения исследуемых морфологических критериев околоушной железы. Полученные данные являются отражением нарушений процессов образования секрета, что предполагает изменение гомеостаза слизистой оболочки ротовой полости. Данные изменения объясняет реакция пищевого поведения у экспериментальных крыс опытных групп, которые пили воду активней и в большем количестве на фоне контрольных на 19 % и 17 % соответственно срокам.

Литература

1. Воронцова, З. А. / Биоэффекты экзокринной и эндокринной паренхимы органов на обедненный уран / З. А. Воронцова, А. С. Гуреев. — Текст : непосредственный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. — 2013. — Т. 15, № 1-4. — С. 250-252.
2. Гуреев, А. С. Реакция пищеварительных желез на обедненный уран / А. С. Гуреев, С. С. Селявин, В. В. Минасян. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2014. — Т. 145, № 3. — С. 61.
3. Интегративные биоэффекты обедненного урана / З. А. Воронцова, Э. Ф. Кудяева, С. С. Селявин, В. В. Минасян. — Текст : непосредственный // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2018. — № 73. — С. 125-129.
4. Прямое и опосредованное действие обедненного урана в эксперименте / З. А. Воронцова, Э. Ф. Кудяева, В. В. Минасян [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности. — 2018. — Т. 23, № 2. — С. 160-163.

Селявин Станислав Сергеевич (контактное лицо) — асс. каф. гистологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 89092123649; e-mail: selyavin92@list.ru

А.Н.Сергеев¹, И.Е.Маркин², Н.А.Сергеев¹, А.М.Морозов¹, Н.Ю.Епифанов³

¹ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г.Тверь, Россия

²Тверской Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной, г. Тверь

³ГКБ им. С.С. Юдина, г. Москва

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН ТОЛСТОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Возникновению инфекции области хирургического вмешательства способствует ряд факторов, основным из которых является эндогенная микробная контаминация зоны операции. Целью исследования явилось изучение особенностей заживления экспериментальных ран ободочной кишки, ушитых с помощью биологически активных хирургических шовных материалов. Научно-исследовательская работа выполнена в эксперименте *in vivo* на 60 кроликах. При выполнении операций использованы комплексные поликапроамидные нити с покрытием без лекарственных препаратов, а также нити с антибактериальными свойствами (содержат в составе покрытия доксицилин или ципрофлоксацин) и шовные материалы, обладающие комплексной биологической активностью (в составе покрытия нити содержатся антимикробные средства и стимулятор регенерации моногидрат-1-гидроксигерматран). Использование новых биологически активных шовных материалов для зашивания экспериментальных ран толстой кишки на ранних сроках раневого процесса стимулирует миграцию к зоне повреждения клеточных элементов и их функциональную активность. На поздних сроках разработанные шовные материалы способствуют стиханию воспалительных явлений, стимулируют неоангиогенез и препятствуют развитию хронического персистирующего воспаления, что создаёт условия для благоприятного заживления ран толстой кишки.

Ключевые слова: инфекции области хирургического вмешательства, раны толстой кишки, биологически активный шовный материал, антимикробные средства, стимулятор регенерации.

A.N.Sergeev¹, I.E.Markin², N.A.Sergeev¹, A.M.Morozov¹, N.Yu.Epifanov³

¹Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tver

²Tver Regional Clinical Perinatal Center E.M. Bakunina, Tver

³City Clinical Hospital S.S. Yudin, Moscow

PECULIARITIES OF COLON WOUND HEALING IN THE CONDITIONS OF IMPLANT ANTIMICROBIAL PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION

The occurrence of infection in the area of surgical intervention is promoted by a number of factors, the main of which is endogenous microbial contamination of the area of operation. The aim of the study was to study the features of the healing of experimental wounds of the colon, sutured with the help of biologically active surgical sutures. The research work was carried out in an *in vivo* experiment on 60 rabbits. When performing operations, complex polycaproamide threads coated without drugs were used, as well as threads with antibacterial properties (they contain doxycycline or ciprofloxacin in the composition of the coating) and suture materials with complex biological activity (the composition of the thread coating contains antimicrobial agents). and regeneration stimulator monohydrate-1-hydroxygermatran). The use of new biologically active suture materials for suturing experimental wounds of the colon in the early stages of the wound process stimulates the migration of cellular elements to the area of damage and their functional activity. In the later stages, the developed suture materials contribute to the

subsidence of inflammatory phenomena, stimulate neoangiogenesis and prevent the development of chronic persistent inflammation, which creates conditions for favorable colon wound healing.

Key words: *surgical site infection, colon wounds, biologically active suture material, antimicrobial agents, regeneration stimulator.*

Введение

Возникновению инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) способствует ряд факторов, основным из которых является эндогенная микробная контаминация зоны операции вследствие миграции возбудителей за пределы оперируемого органа во время выполнения оперативного приёма [1]. Риск возникновения ИОХВ возрастает с увеличением степени микробного обсеменения и достигает 29,2–59,6 % у пациентов, перенесших операции на ободочной кишке [2, 3]. Развитие ИОХВ приводит к увеличению сроков пребывания больных в стационаре, нередко служит показанием для повторных госпитализаций и операций, требует дополнительных расходов на лечение, способствует развитию патологии брюшной стенки и спаечной болезни, а у отдельных категорий пациентов является причиной послеоперационной летальности [1, 2, 4, 5].

Улучшение результатов оперативного лечения может быть достигнуто путём совершенствования методов профилактики эндогенного инфицирования [6, 7]. Представляется перспективным использование во время выполнения оперативных вмешательств на ободочной кишке биологически активных (в том числе, антимикробных) шовных материалов, создающих в раневых тканях высокие концентрации антимикробных препаратов, воздействующих на микробную флору толстого кишечника, и стимуляторов регенерации [4, 8, 9].

Цель исследования

Изучение особенностей заживления экспериментальных ран ободочной кишки, ушитых с помощью биологически активных (антимикробных и обладающих комплексной биологической активностью) хирургических шовных материалов.

Материал и методы исследования

Научно-исследовательская работа выполнена в эксперименте *in vivo* на 60 кроликах породы Шиншилла массой 3–3,5 кг. Условия содержания экспериментальных животных в виварии и методика проводимых нами опытов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и стандартам надлежащей лабораторной практики (GLP). В качестве анестезиологического пособия использовали общепринятые методики инъекционной общей анестезии. При выполнении операций использованы комплексные поликапроамидные нити с покрытием без лекарственных препаратов, а также нити с антибактериальными свойствами (содержат в составе покрытия доксициклин или ципрофлоксацин) и шовные материалы, обладающие комплексной биологической активностью (в составе покрытия нити содержатся антимикробные средства и стимулятор регенерации моногидрат-1-гидроксигерматран). В зависимости от вида используемых во время операции нитей животные разделены две основные груп-

пы и контрольную. У животных первой основной группы (21 кролик) во время оперативного вмешательства использовали шовный материал с антибактериальным препаратом. При выполнении операций животным второй основной группы (18 кроликов) применяли комплексную нить с покрытием, содержащим антибактериальный препарат и стимулятор регенерации. Животным контрольной группы (21 кролик) операции выполняли с использованием поликапроамидной нити с покрытием без каких-либо препаратов в её составе.

Экспериментальные операции заключались в срединной лапаротомии и колотомии на S диаметра толстой кишки. Кишечную рану зашивали двухрядным швом. Лапаротомную рану послойно ушивали отдельными узловыми швами. После операции системную антибактериальную терапию не назначали. На 7, 14, 21 и 120-е сутки (3 месяца) после операции животных выводили из опыта и иссекали материал для морфологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также применяли гистохимические окраски пикрофуксином по ван Гизону для выявления коллагеновых волокон и орсеином по Шикато для визуализации эластических волокон.

Микроскопическое исследование изменений в тканях, фоторегистрацию и морфометрические исследования проводили на едином аппаратном комплексе, включающем исследовательский тринокулярный микроскоп Nikon Eclipse 50i, специализированную цифровую фотокамеру Nikon DS-Fi2, персональный компьютер, работающий под управлением операционной системы Windows 7, специализированные морфометрические программы NIS-Elements и BioVision Professional. При изучении микропрепаратов оценивали динамику развития воспалительной реакции, формирования соединительнотканного рубца вокруг шовного материала и особенности регенерации компонентов передней брюшной и кишечной стенок. При морфометрическом исследовании гистологического материала определяли: плотность клеточного инфильтрата на 7, 14 и 21-е сутки после операции путем подсчета количества клеток в 10 полях зрения (при увеличении микроскопа $\times 400$); состав клеточного инфильтрата.

Результаты и обсуждение

У животных контрольной группы на 7 сутки после оперативного вмешательства в стенке ободочной кишки преобладали воспалительные процессы (рис. 1а), выявлялась выраженная воспалительная реакция и слабо выраженный ангиогенез.

У животных первой основной группы через 7 суток после операции у этой группы животных в стенке кишки выявлялась умеренная воспалительная реакция (рис. 1б) и ангиогенез. Обращало на себя внимание, что в отдельных наблюдениях при применении нити, содержащей в оболочке доксициклин, перифокальная воспалительная реакция вокруг шовного материала отсутствовала.

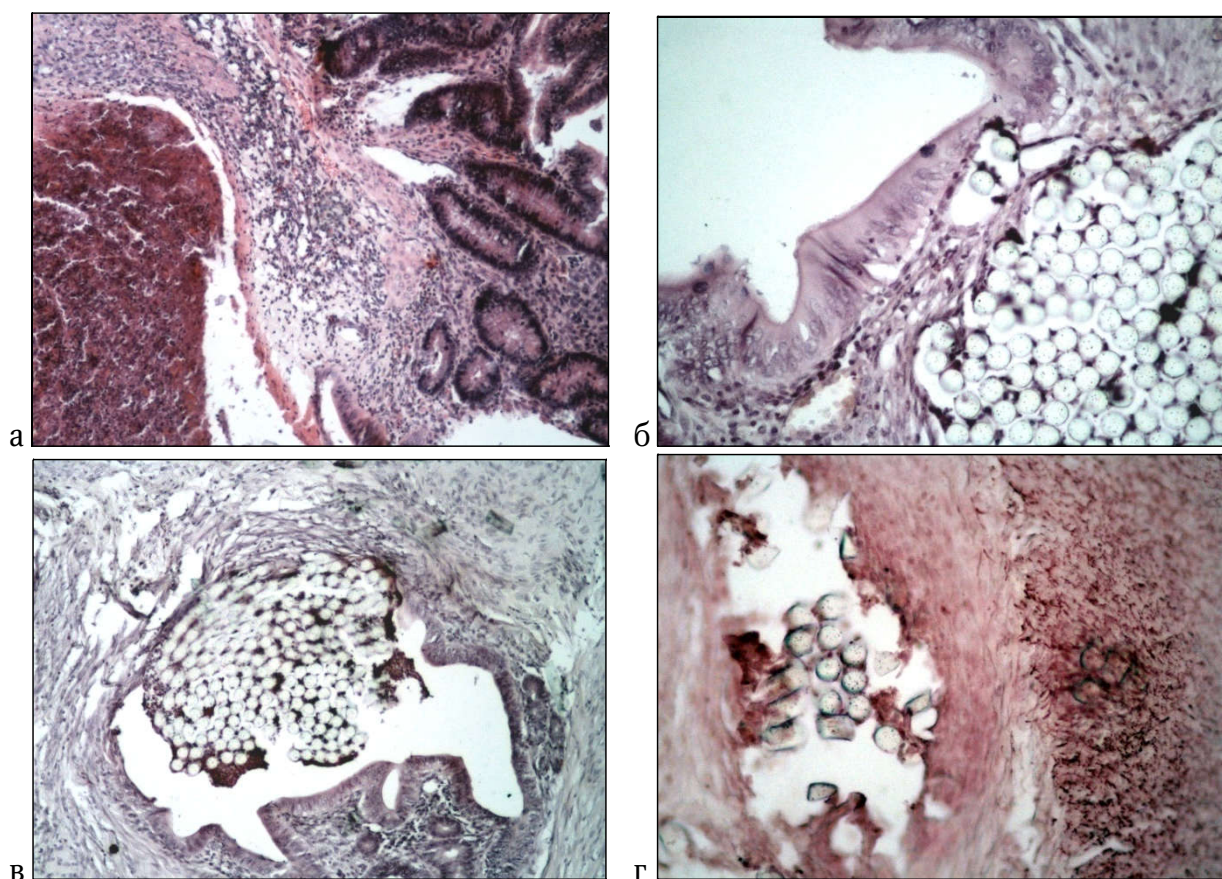


Рис. 1. Микропрепараты области швов толстой кишки через 7 суток после операции:

а — выраженная воспалительная реакция вблизи кишечной раны. Контроль. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$;

б — вокруг шовного материала воспалительная инфильтрация умеренно выражена. Полнокровные сосуды. Первая основная группа. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$;

в — незначительная воспалительная инфильтрация вокруг шовного материала, контактирующего с железистым эпителием. Вторая основная группа. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$;

г — большое количество эластических волокон вблизи шовного материала. Вторая основная группа. Окраска орсеином. $\times 200$

Через 7 суток после оперативного вмешательства, выполненного животным второй основной группы выявлялась умеренная воспалительная реакция и выраженный ангиогенез. Следует отметить, что в ряде случаев в стенке кишки отмечалась незначительная воспалительная реакция вокруг шовного материала, несмотря на то, что нить контактировала непосредственно с железистым эпителием (рисунок 1в). Обращало на себя внимание, что уже на 7 сутки при окраске орсеином отмечалось большое количество вновь образованных эластических волокон вблизи шовного материала (рисунок 1г).

К 14 суткам у животных контрольной группы отмечалось сохранение воспалительной реакции, умеренная гигантоклеточная реакция вокруг шовного материала и некротических масс на месте погибших поперечнополосатых миоцитов. При окраске орсеином выявлялось небольшое количество вновь образованных элас-

тических волокон вблизи шовного материала. В первой основной группе через 14 суток отмечалось снижение интенсивности воспалительной реакции, но сохранение гигантоклеточной реакции вокруг шовного материала и некротических масс на месте погибших поперечнополосатых миоцитов. При окраске орсеином выявлялось умеренное количество вновь образованных эластических волокон вблизи шовного материала. Эластические волокна также выявлялись в стенке вновь образованных сосудов. Во второй основной группе животных отмечалась слабая выраженность воспалительной реакции. В составе клеточного инфильтрата преобладали фибробласты, выявлялось достаточное количество фиброцитов. Вокруг шовного материала начиналось формирование соединительнотканной капсулы, что подтверждено при изучении микропрепаратов, окрашенных пикрофуксином по Ван Гизону.

Через 21 сутки после операции в контрольной группе сохранялась воспалительная инфильтрация и выраженная гигантоклеточная реакция. Отмечалось начало формирования соединительнотканной капсулы вокруг шовного материала. В первой основной группе к 21 суткам воспалительная инфильтрация не выявлялась, отмечалась умеренная гигантоклеточная реакция и формирование соединительнотканной капсулы вокруг шовного материала, клеточный инфильтрат в основном был представлен фибробластами и фиброцитами. Формирование соединительнотканной капсулы вокруг шовного материала подтверждено при окраске пикрофуксином по Ван Гизону. При окраске орсеином выявлялось большое количество эластических волокон вблизи хирургических нитей. У животных второй основной группы через 21 сутки после операции соединительнотканная капсула вокруг шовного материала сформирована, клеточный инфильтрат в основном был представлен фиброцитами. В микропрепаратах выявлялись единичные гигантские многоядерные макрофаги.

Через 120 суток у животных контрольной группы после операции вокруг шовного материала сформировалась грубоволокнистая соединительнотканная капсула, в некоторых случаях сохранялась воспалительная инфильтрация (рис. 2а). Выявлялось достаточно большое количество гигантских многоядерных клеток (рис. 2б) в количестве до 10 шт. в поле зрения (при увеличении микроскопа $\times 400$). В первой основной группе через 120 суток после операции вокруг шовного материала в стенке кишки сформировалась грубоволокнистая соединительнотканная капсула с единичными гигантскими клетками до 3 шт. в поле зрения (при увеличении микроскопа ≈ 400). В то же время, в некоторых препаратах гигантоклеточная реакция отсутствовала (рис. 2в). Через 120 суток после оперативного вмешательства у животных второй основной группы вокруг шовного материала определялась сформированная соединительнотканная капсула с выраженной фуксинофилией коллагеновых волокон при окраске пикрофуксином по Ван Гизону (рисунок 2г). Гигантские многоядерные клетки не определялись.

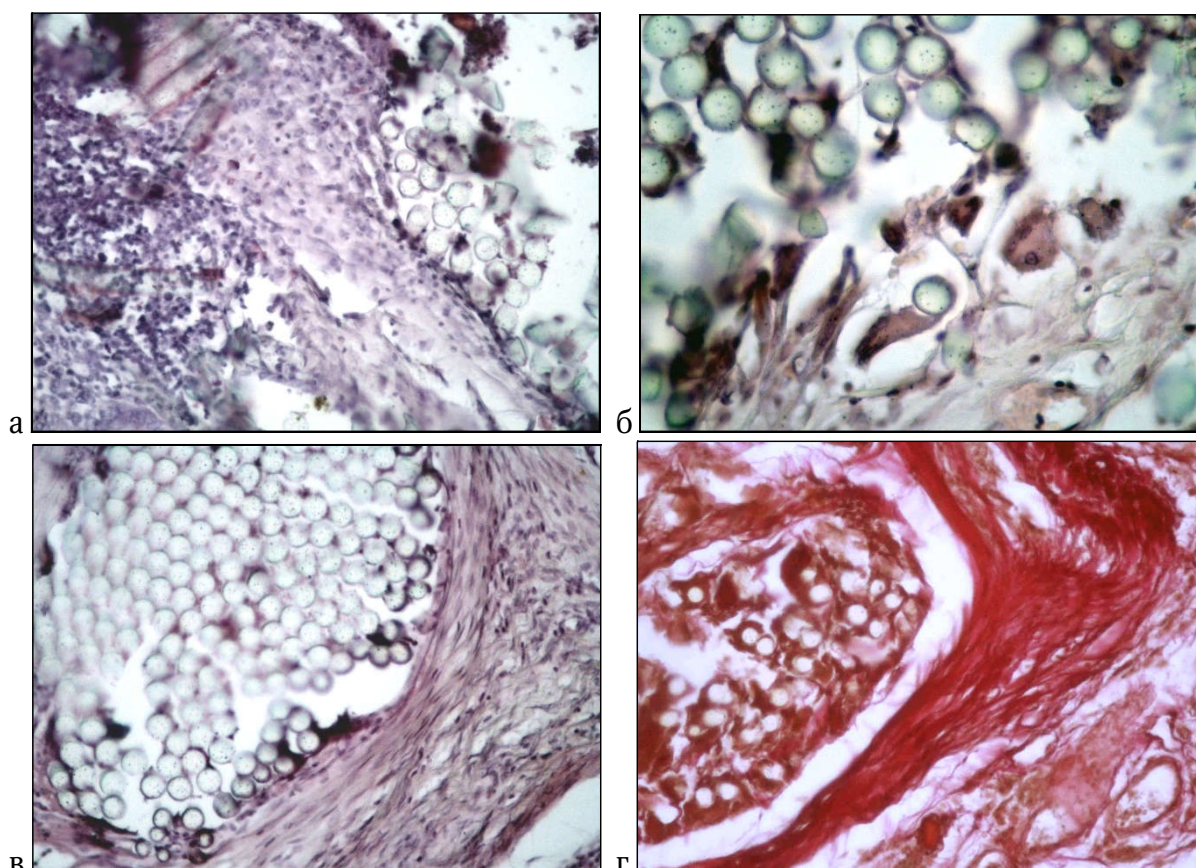


Рис. 2. Микропрепараты области толстокошечных швов через 120 суток после операции:

а — воспалительная инфильтрация вокруг шовного материала. Контроль. Окраска гематоксилином и эозином. ≈ 200 ;

б — сохраняется гигантоклеточная реакция вокруг и между волокнами шовного материала. Контроль. Окраска гематоксилином и эозином. ≈ 400 ;

в — соединительнотканная капсула вокруг шовного материала. Гигантоклеточная реакция не выявляется. Первая основная группа. Окраска гематоксилином и эозином. ≈ 200 ;

г — сформированная соединительнотканная капсула вокруг шовного материала. Вторая основная группа. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. ≈ 200

Согласно нашим данным, плотность клеточного инфильтрата с увеличением продолжительности опыта постепенно снижается, что свидетельствует о снижении интенсивности воспалительной реакции в области послеоперационной раны. Плотность клеточного инфильтрата в исследуемые сроки была наименьшей при применении комплексных нитей, покрытие которых содержало стимулятор регенации моногидрат-1-гидроксигерматран (рис. 3).

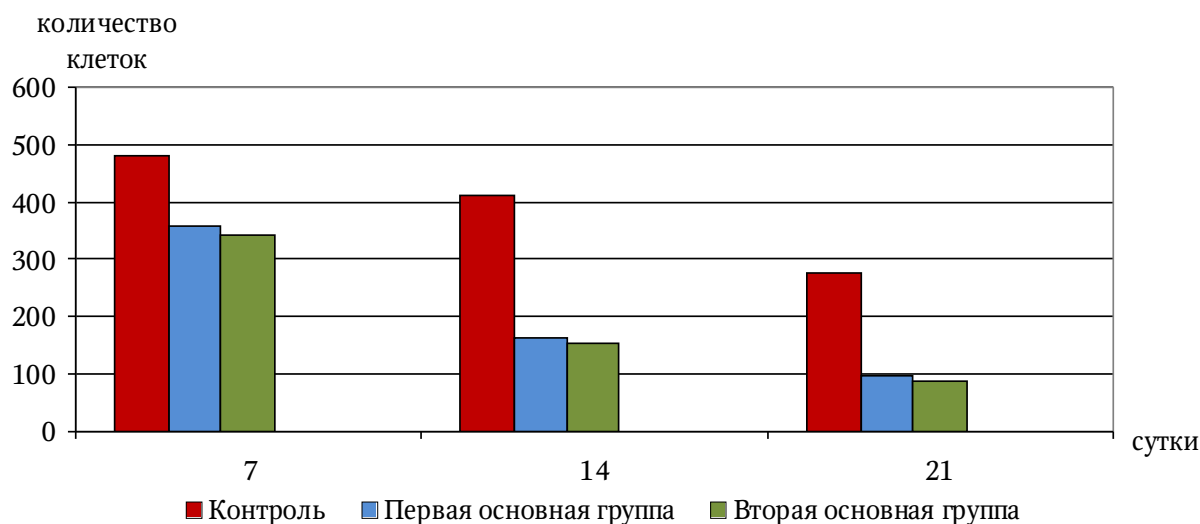


Рис. 3. Динамика плотности клеточного инфильтрата в области послеоперационных ран

Таким образом, на основании проведенных морфологических исследований установлено, что в тканевой реакции заживающих кишечных и лапаротомных ран, ушитых различными видами шовных материалов, имеются существенные различия. Наилучшие результаты заживления в послеоперационном периоде наблюдаются у животных второй основной группы, операции которым выполняли с помощью комплексных нитей с покрытием, содержащим стимулятор регенерации и антибактериальные препараты (доксциклин или ципрофлоксацин). В данной группе в более ранние сроки стихало острое воспаление, отмечался выраженный неоангиогенез, наблюдалось ускоренное формирование соединительнотканной капсулы, а в отдаленные сроки (120 суток) отсутствовала гигантоклеточная реакция, являющаяся признаком хронического персистирующего воспаления.

Выводы

Таким образом, биологически активные шовные материалы положительным образом влияют на течение раневого процесса. Их использование ушивания экспериментальных ран толстой кишки на ранних сроках раневого процесса стимулирует миграцию к зоне повреждения клеточных элементов и их функциональную активность. На поздних сроках шовные материалы способствуют стиханию воспалительных явлений, стимулируют неоангиогенез и препятствуют развитию хронического персистирующего воспаления, что создаёт условия для благоприятного заживления ран. Наиболее благоприятное влияние отмечено в случае использования комплексных нитей, обладающих комплексной биологической активностью.

Литература

1. Тимербулатов, М. В. Факторы риска развития инфекции области хирургического вмешательства после холецистэктомии и определение критериев нормального течения послеоперационного периода / М. В. Тимербулатов, Е. А. Грушевская, Е. Е. Гришина. — DOI: 10.17116/hirurgia202008123. — Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. Н. Пирогова. — 2020. — № 8. — С. 23-28.

2. Чарышкин, А. Л. Результаты лечения больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью / А. Л. Чарышкин, Э. А. Кешян. — DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-15-19. — Текст : непосредственный // Креативная хирургия и онкология. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 15-19.
3. Мохов, Е. М. Применение биологически активных шовных материалов в неотложной хирургии органов брюшной полости / Е. М. Мохов, Р. Ю. Чумаков, А. Н. Сергеев. — Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2012. — Т. 171, № 3. — С. 24-28.
4. Сергеев, А. Н. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства / А. Н. Сергеев, А. М. Морозов, Э. М. Аскеров [и др.]. — DOI 10.17816/КМЖ2020-243. — Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. — 2020. — Т. 101, № 2. — С. 243-248.
5. Морозов, А. М. Современные маркеры воспалительного процесса в хирургической практике / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, С. В. Жуков [и др.]. — DOI 10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156. — Текст : непосредственный // Амбулаторная хирургия. — 2022. — Т. 19, № 1. — С. 147-156.
6. Логинов, В. И. Современные механические способы интраоперационной профилактики инфекций области хирургического вмешательства / В. И. Логинов, В. В. Паршиков, Р. Р. Касимов [и др.]. — DOI: 10.18484/2305-0047.2015.4.559. — Текст : непосредственный // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23, № 5. — С. 559-565.
7. Мохов, Е. М. Имплантационная антимикробная профилактика инфекции области хирургического вмешательства / Е. М. Мохов, А. Н. Сергеев. — DOI 10.20333/2500136-2017-3-75-81. — Текст : непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. — 2017. — № 3(105). — С. 75-81.
8. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.]. — DOI 10.20333/2500136-2020-3. — Текст : непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. — 2020. — № 3(123). — С. 7.
9. Мохов, Е. М. О разработке новых биологически активных шовных материалов и их применении в абдоминальной хирургии / Е. М. Мохов, А. Н. Сергеев, Е. В. Серов. — DOI 10.18484/2305-0047.2013.3.23. — Текст : непосредственный // Новости хирургии. — 2013. — Т. 21, № 3. — С. 23-32.

Сергеев Алексей Николаевич (контактное лицо) — д.м.н., доц., заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, 170100 г. Тверь, ул. Советская д.4, dr.nikolaevich@mail.ru

О.Н. Серебрякова, И.В. Мильто

*Сибирский государственный медицинский университет,
Россия, г. Томск*

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ограничение внутриутробного развития плода и преждевременные роды могут влиять на строение и функции различных органов и систем, особенно на морфофункциональное состояние крупных артерий и сердца. Цель исследования — изучить влияние преждевременных родов на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс. Оценивали состояние средней оболочки восходящей аорты недоношенных (на 21 и 21,5 сутки беременности) крысят с 7 по 56 сутки постнатального периода онтогенеза. Визуально стенка восходящей аорты выглядит структурно незрелой у недоношенных крыс. Удельный объем эластических структур в стенке восходящей аорты снижен у недоношенных крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза по сравнению с доношенными животными.

Ключевые слова: *постнатальный период онтогенеза, преждевременное рождение, аорта, эластин.*

O.N.Serebryakova, I.V.Milto

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE ASCENDING AORTIC IN PREMATURE ANIMALS IN THE EXPERIMENT

Restriction of intrauterine development of the fetus and premature birth can affect the structure and functions of various organs and systems, especially the morphofunctional state of large arteries and the heart. The aim of the study was to study the effect of preterm birth on the morphofunctional state of the cardiovascular system of rats. The state of the middle membrane of the ascending aorta of premature (on the 21st and 21.5th days of pregnancy) rats from the 7th to the 56th day of the postnatal period of ontogenesis was assessed. Visually, the wall of the ascending aorta looks structurally immature in preterm rats. The specific volume of elastic structures in the wall of the ascending aorta is reduced in premature rats in the early postnatal period of ontogenesis compared to full-term animals.

Key words: *postnatal development, preterm birth, aorta, elastin*

Введение

Анализ эпидемиологических исследований указывает на связь недоношенности с высоким риском развития в постнатальном периоде онтогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих лидирующие позиции среди причин смерти во всем мире [1]. Изучение взаимосвязи недоношенности с долгосрочными прогнозами развития сердечно-сосудистых заболеваний приобретает особую актуальность также в связи с распространением экстракорпоральных репродуктивных технологий [2]. Показано, что ограничение внутриутробного развития плода и преждевременное рождение могут влиять на структуру и функции крупных артерий и сердца, однако механизмы этого влияния выяснены не до конца [3,4]. Выяснить механизмы влияния

недоношенности на развитие заболеваний сердца и сосудов на разных этапах развития человека представляется возможным при моделировании недоношенности на экспериментальных животных, например, на крысах, которые имеют сходное с человеком строение сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования

Выявление структурных особенностей строения восходящей части аорты у крыс, рожденных на 12 и 24 часа раньше срока и сравнение их с доношенными особями.

Материал и методы

Эксперимент проводили на самцах линии Wistar ($n = 36$), из которых было сформировано 3 группы: контрольная группа (доношенные животные, 22 суток внутриутробного периода развития), 1-я опытная группа (преждевременно рожденные животные, 21,5 суток внутриутробного периода развития) 2-я опытная группа (преждевременно рожденные животные, 21 сутки внутриутробного периода развития). Для получения экспериментальных групп исследования использовали 6 половозрелых нерожавших белых самок линии Wistar и 6 половозрелых белых самцов линии Wistar. С учетом эстрального цикла подсаживали к самкам самцов, с последующей верификацией коитуса и проведением его датирования. Формирование опытных групп (12 и 24 часа недоношенности) обеспечивали индукцией преждевременных родов у крыс на 20 и 21 день беременности введением *антипрогестина* в дозе 10 мг/животное. Сроки введения *антипрогестина* (20 и 21 день беременности) выбраны в связи с возможностью получения недоношенного жизнеспособного потомства, соответствующего гестационному возрасту плода человека – 30–36 неделя беременности [5]. Животных выводили из эксперимента на 7-е, 14-е, 28-е и 56-е сутки постнатального периода онтогенеза. Гистологические срезы восходящей части аорты, окрашенные гематоксилином и эозином, орсеином, а также по методу Массона исследовали с помощью световой микроскопии. Для количественной характеристики морфофункционального состояния восходящей части аорты использовали морфометрический анализ с использованием программы ImageJ: измеряли удельный объём эластических окончатых мембран в стенке восходящего отдела аорты с помощью метода точечного счета. Для статистического анализа полученных данных использовали программу «STATISTICA 10.0.» (критерий Манна-Уитни). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8473/1 от 30.11.2020 г.).

Результаты и обсуждение

Процесс формирования эластических окончатых мембран в стенке аорты наиболее активно происходит на последних неделях внутриутробного развития [6,7]. Активное наращивание эластических структур постепенно замещает преобладающие прежде коллагеновые компоненты, что влечет за собой ремоделирование матрикса стенки эластических сосудов в качестве подготовки к резкому изменению сосудистого сопротивления. Вследствие сокращения срока внутриутробного развития, организм животных пытается адаптироваться, ускоряя процессы элас-

тогенеза в стенке сосудов уже после рождения. Стенка восходящей части аорты преждевременно рожденных животных представляется структурно незрелой в сравнении с контрольными животными (рис. 1, 2). Удельный объём эластических окончатых мембран в средней оболочке восходящей части аорты меньше у преждевременно рожденных животных 1 и 2 опытных групп с 7-х по 28-е сутки в сравнении с контрольными животными (табл. 1). У преждевременно рожденных животных 1 и 2 опытных групп визуально наблюдается ремоделирование внеклеточного матрикса средней оболочки аорты, заключающееся в уменьшении удельного объема эластических окончатых мембран и преобладании коллагеновых волокон над эластическими (рис. 3 и 4).

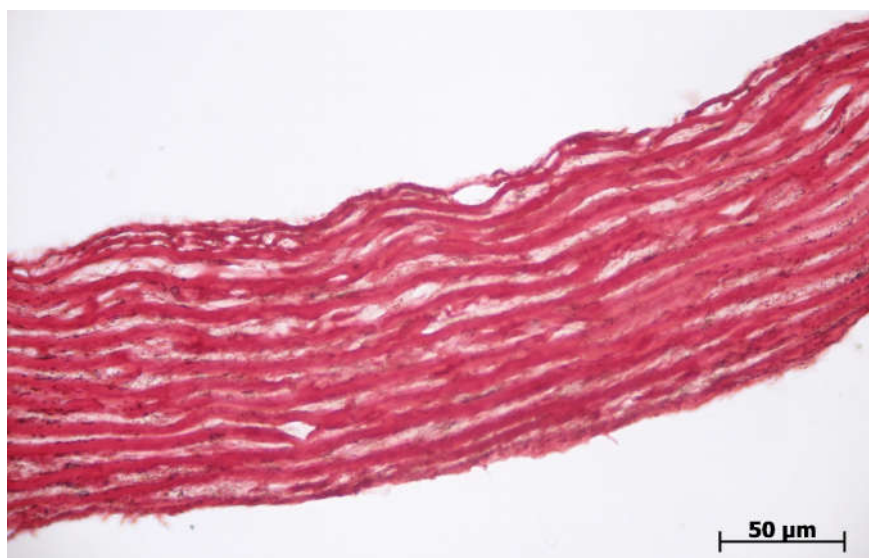


Рис. 1. Структура восходящего отдела аорты доношенных крыс на 28 сутки постнатального периода развития. Окраска орсеином, ув. 400

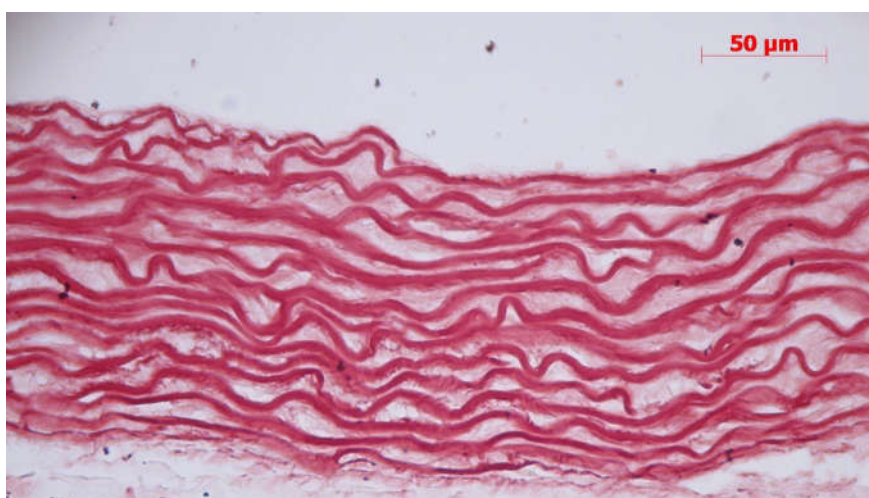


Рис. 2. Структура восходящего отдела аорты недоношенных на 24 часа крысят на 28 сутки постнатального периода онтогенеза. Окраска орсеином, ув. 400.

**Показатели удельного объема эластических окончательных мембран
восходящей части аорты, Me(Q1;Q3)**

Группа	Срок эксперимента, сутки			
	7	14	28	56
Доношенное потомство	0,495 (0,46;0,54)	0,505 (0,49;0,53)	0,705 (0,69;0,77) #	0,7 (0,66;0,8)
1-я опытная группа (12 часов недоношенности)	0,42 (0,35;0,45) *	0,435 (0,43;0,45) *	0,53 (0,48;0,57) #, *	0,66 (0,65;0,67) #
2-я опытная группа (24 часа недоношенности)	0,40 (0,34; 0,41) *	0,43 (0,41; 0,44) *	0,54 (0,47; 0,58) #, *	0,64 (0,62; 0,67) #

Примечание: # — отличие от показателя на предыдущий срок; * — отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; $p < 0,05$.

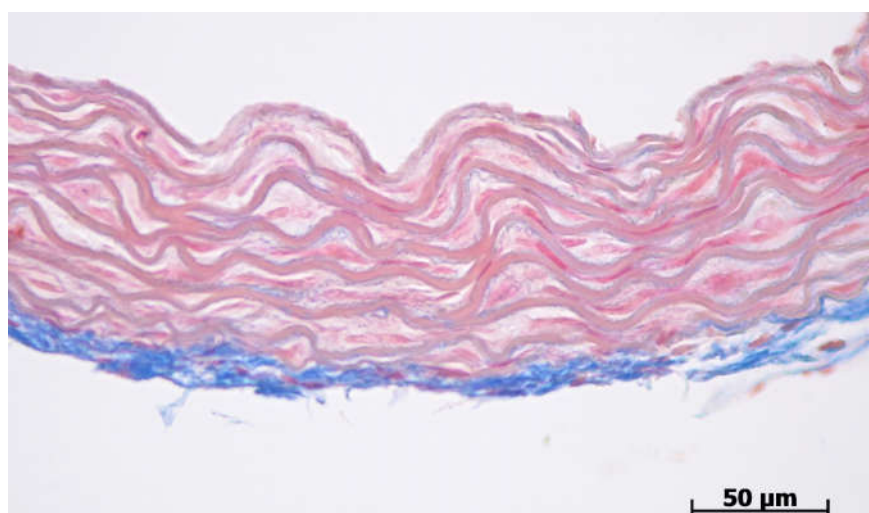


Рис. 3. Структура восходящего отдела аорты доношенных крыс на 28 сутки постнатального периода развития. Окраска по Массону, ув. 400. Коллагеновые волокна окрашиваются синим

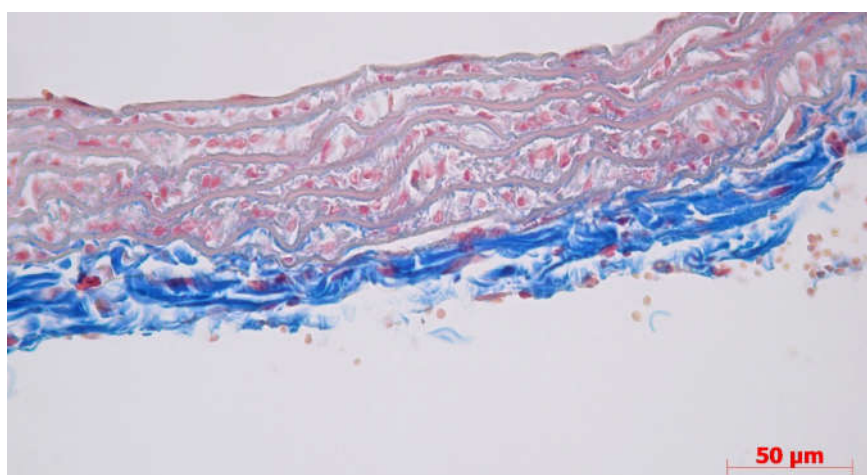


Рис. 4. Структура восходящего отдела аорты недоношенных на 24 часа крыс на 28 сутки постнатального периода развития. Окраска по Массону, ув. 400. Коллагеновые волокна окрашиваются синим

Заключение

Таким образом, показано уменьшение удельного объёма эластических компонентов у преждевременно рожденных крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза. Визуально продемонстрирована незрелость эластических окончатых мембран недоношенных животных с 7-х по 28-е сутки. Интенсивность постнатального эластогенеза, вероятно, не способна восстановить нормальное строение средней оболочки крупных эластических сосудов, в частности, аорты. В связи с этим, преждевременное рождение способно изменить эластические свойства сосудов, которые могут повлечь за собой ригидность их стенок и развитие патологии в более позднем возрасте.

Литература

1. Global epidemiology of chronic venous disease: a systematic review with pooled prevalence analysis / S. Salim, M. Machin, B. O. Patterson [et al.]. — Text : visual // Annals of Surgery. — 2021. — Vol. 274 (6). — P. 971-976.
2. Physiological stress elicits impaired left ventricular function in preterm-born adults / O. J. Huckstep, W. Williamson, F. Telles [et al.]. — Text : visual // Journal of the American college of cardiology. — 2018. — Vol. 71 (12). — P. 1347-1356.
3. The global epidemiology of preterm birth / J. P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A. B. Moller [et al.]. — Text : visual // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology. — 2018. — Vol. 52. — P. 3-12.
4. Maternal undernutrition reduces aortic wall thickness and elastin content in offspring rats without altering endothelial function / M. R. Skilton, A. K. Gosby, B. J. Wu [et al.]. — Text : visual // Clinical Science. — 2006. — Vol. 111 (4). — P. 281-87.
5. Chronological and morphological study of heart development in the rat / S. G. Marcela, R. M. Cristina, P. G. Angel [et al.]. — Text : visual // Anat Rec (Hoboken). — 2012. — Vol. 295 (8). — P. 1267-90.
6. Martyn, C. N. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension / C. N. Martyn, S. E. Greenwald. — Text : visual // Lancet. — 1997. — Vol. 50 (9082). — P. 953-955.
7. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis / J. R. C. Parkinson, M. J. Hyde, C. Gale C. [et al.] — Text : visual // Pediatrics. — 2014. — Vol. 131 (4). — P. 1240-63.

Серебрякова Ольга Николаевна (контактное лицо) — аспирант кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, oserebryakovan@gmail.com

Н. А.Слесаренко, Е. О.Широкова, А. А. Андриевская

*Кафедра анатомии и гистологии животных им. профессора А.Ф. Климова,
ФГБОУ ВО «МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина»*

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЫШЦ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА КОШАЧЬИХ

На основании проведенных исследований установлены как общие закономерности, так и видовые особенности анатомической организации мышц коленного сустава у представителей семейства кошачьих. Выявленные видовые особенности выражаются у кошачьих в специфическом анатомическом оформлении портняжной мышцы, консолидированной с топографически сопряженными фасциальными образованиями, полуперепончатой мышцы, которая характеризуется неравномерным развитием своих частей, а также стройной мышцы, апоневроз которой участвует в формировании ахилла.

На основании результатов биомеханического моделирования установлено, что особенности анатомического оформления мышц коленного сустава определяют их функциональное назначение. Показано, что напрягатель широкой фасции бедра, являясь многосуставной мышцей, сгибает тазобедренный, разгибает и супинирует коленный сустав в синергизме с полусухожильной и подколенной мышцами. Двуглавая мышца бедра в фазе опоры конечности принимает участие посредством своей краниальной головки в экстензии коленного сустава, а стройная мышца инициирует его флексию и пронацию.

Полученные нормативные данные могут быть использованы в вопросах оценки состояния опорно-двигательного аппарата изучаемых животных, отклонений в его морфогенезе и расшифровке механизма развития артро-миопатий.

Ключевые слова: коленный сустав, анатомические и функциональные особенности мышц у кошки.

N. A.Slesarenko, E. O.Shirokova, A. A.Andrievskaya

*Department of Animal Anatomy and Histology named after A.I. Professor A.F. Klimova,
K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology*

ANATOMICAL FEATURES OF THE KNEE JOINT MUSCLES IN REPRESENTATIVES OF THE FELINE FAMILY

On the basis of the studies, both general patterns and specific features of the anatomical organization of the muscles of the knee joint in representatives of the feline family were established. The identified specific features in felines are expressed in the specific anatomical design of the sartorius muscle, consolidated with topographically conjugated fascial formations, the semimembranosus muscle, which is characterized by uneven development of its parts, as well as the slender muscle, the aponeurosis of which is involved in the formation of Achilles.

Based on the results of biomechanical modeling, it was established that the features of the anatomical design of the muscles of the knee joint determine their functional purpose. It has been shown that the tensor fascia lata, being a multi-articular muscle, flexes the hip joint, extends and supinates the knee joint in synergy with the semitendinosus and popliteal muscles. The biceps femoris in the support phase of the limb takes part through its cranial head in the extension of the knee joint, and the slender muscle initiates its flexion and pronation.

The obtained normative data can be used in assessing the state of the musculoskeletal system of the studied animals, deviations in its morphogenesis and deciphering the mechanism of development of arthromyopathies.

Keywords: *knee joint, anatomical and functional features of muscles in cats.*

Введение

В литературе последних лет представлены обстоятельные сведения о структурной организации коленного сустава у животных различных таксономических групп, патогенезе патологий данного сочленения, а также методах их диагностики и лечебной коррекции [1–5]. Однако, многие вопросы, касающиеся видоспецифических признаков макроморфологии *articulatio genus*, требуют дальнейшего изучения. Представляет несомненный интерес сущность адаптивно-компенсаторных преобразований, возникающих в мышце, как органе, в зависимости от биомеханической нагрузки.

Исходя из вышеизложенного, **цель настоящего исследования** — установить анатомические и функциональные особенности мышц коленного сустава у представителей семейства кошачьих.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на кафедре анатомии и гистологии животных им. профессора А.Ф. Климова ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина». Объектами исследований служили 10 кошек обоего пола в возрастном диапазоне от 1 года до 6 лет, без патологий опорно-двигательного аппарата, содержащихся в домашних условиях.

При изучении структурно-функциональных особенностей коленного сустава использовали комплексный методический подход, включающий тонкое анатомическое макро- и микро-препарирование, биомеханическое моделирование с последующим анализом изучаемых структур.

Результаты исследований

Установлено, что у кошки домашней мышечный аппарат коленного сустава имеет общие закономерности анатомического устройства, характерные для представителей семейства собачьих. Так, к экстензорам коленного сустава относится четырехглавая мышца бедра *m. quadriceps femoris*, которая состоит из четырёх головок (прямой, латеральной, медиальной и промежуточной). На основании результатов анатомического препарирования и моделирования динамической фазы стато-локомоторного акта выявлено, что ее прямая головка в меньшей степени, чем остальные участвует в реализации экстензии сустава. Сухожилия всех головок четырехглавой мышцы в области своего дистального закрепления, срастаясь между собой, формируют обширный сухожильный пласт, переходящий в прямую связку коленной чашки (*lig. patellae recta*), что вносит вклад в усиление ее воздействия на коленный сустав.

Напрягатель широкой фасции бедра *m. tensor fascia latae* веерообразным мышечным пластом отходит от наружного бугра подвздошной кости (маклока), ди-

стально переходит в пластинчатое сухожилие, сливаясь с широкой фасцией бедра. При моделировании и анализе биомеханических особенностей сочленения, было выявлено, что данный мускул является многосуставным, он не только сгибает тазобедренный и разгибает коленный суставы, но и супинирует art. genus.

Нами отмечено, что портняжная мышца *m. sartorius* у кошки домашней, являясь экстензором коленного и флексором тазобедренного суставов, располагается на краниомедиальной поверхности бедра и единым мышечным пластом берёт своё начало от подвздошного гребня. У кошачьих, в отличие от собак, мышца не дифференцирована на две анатомические части, что подтверждается наличием между ними тонкого мышечного тяжа. Краниальная часть мышцы консолидирована с коленной фасцией, а каудальная краниомедиально переходит в фасцию голени.

К сгибателям коленного сустава, как известно, принадлежат: двуглавая мышца бедра, полусухожильная, полуперепончатая и подколенная мышцы.

У кошачьих установлено сходное строение *m. biceps femoris* с таковой у собак, она состоит из широкой краниальной и узкой каудальной головок, которые проксимально закрепляются на седалищном бугре, а дистально дифференцируются на три ветви — коленную, голенную и пяточную. Коленная и голенная ветви сливаются с фасциями соответствующих областей, а пяточная сухожильной ветвью вплетается в ахиллово сухожилие. При анализе биомеханических особенностей мышц коленного сустава у кошки нами было установлено, что двуглавая мышца, являясь флексором коленного сустава, участвует в постфлексорной экстензии сустава посредством своей краниальной головки в фазе опоры конечности.

Точкой проксимального закрепления полусухожильной мышцы *m. semitendinosus* у кошки является седалищный бугор, а дистально она срастается с апоневрозом стройной мышцы, участвуя в сгибании коленного сустава. При этом



Рис. 1. Макроморфология портняжной мышцы у шестилетней кошки домашней

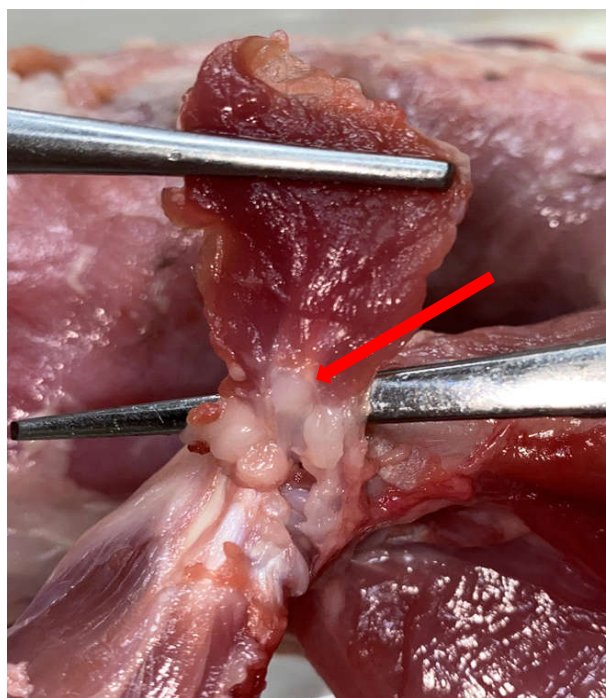


Рис. 3. Макроморфология подколенной мышцы с сесамовидной костью подколенной мышцы у кошки домашней



Рис. 4. Макроморфология стройной мышцы и её апоневроза у кошки домашней

нами установлено, что полусухожильная мышца в синергизме с подколенной мышцей супинирует коленный сустав.

Полуперепончатая мышца *m. semimembranosus*, являясь мощным флексором коленного сустава и экстензором тазобедренного, краниомедиально срастается с полусухожильной мышцей, а затем разделяется на два брюшка, которые, у собак, как известно, одинаковы по степени развития. Однако при анатомическом препарировании

нами было выявлено, что у кошек краниальное брюшко превосходит по степени развития каудальное.

В сухожилии подколенного мускула *m. popliteus* у кошки так же, как и у собаки, обнаружена сесамовидная кость поколенной мышцы, которая, как известно, выполняет роль клапана при перемещении синовиальной жидкости в суставе.

У кошки в сгибании коленного сустава участвуют многосуставная стройная мышца и каудальный абдуктор голени.

Так, стройная мышца *m. gracilis*, отходящая сухожильным пластом от тазового сращения, оканчивается широким апоневрозом, который в своей дистальной трети разделяется на две части. Первая из них краниально закрепляется на проксимальном эпифизе голени, а вторая медиально сливается с фасцией голени, переходя затем в пяточное сухожилие, которое входит в состав ахиллова сухожилия. Таким образом, при анализе биомеханических характеристик вышеуказанных мышц установлено, что стройная мышца у кошек, в отличие от собачьих, факультативно инициирует флексию и пронацию коленного сустава.

Каудальный абдуктор голени *m. abductor cruris caudalis* у кошек, так же, как и у собак, представляет собой тонкую узкую мышечную полоску. Проксимально она закрепляется на первых хвостовых позвонках, а дистально, следуя по заднему контуру каудальной головки двуглавой мышцы бедра, входит в ахиллово сухожилие вместе с ее апоневрозом, вследствие чего оказывает на коленный сустав флексорное действие.

Заключение

1. На основании проведенных исследований установлены как общие закономерности, так и видовые особенности анатомической организации мышц коленного сустава у представителей семейства кошачьих. Выявленные видовые особенности выражаются у кошачьих в специфическом анатомическом оформлении портняжной мышцы, консолидированной с топографически сопряженными фасциальными образованиями, полуперепончатой мышцы, которая характеризуется неравномерным развитием своих частей, а также стройной мышцы, апоневроз которой участвует в формировании ахилла.

2. На основании результатов биомеханического моделирования установлено, что особенности анатомического оформления мышц коленного сустава определяют их функциональное назначение. Показано, что напрягатель широкой фасции бедра, являясь многосуставной мышцей, сгибает тазобедренный, разгибает и супинирует коленный сустав в синергизме с полусухожильной и подколенной мышцами. Двуглавая мышца бедра в фазе опоры конечности принимает участие посредством своей краниальной головки в экстензии коленного сустава, а стройная мышца инициирует его флексию и пронацию.
3. Полученные нормативные данные могут быть использованы в вопросах оценки состояния опорно-двигательного аппарата изучаемых животных, отклонений в его морфогенезе и расшифровке механизма развития артро-миопатий.

Литература

1. Слесаренко, Н. А. Функциональная морфология коленного сустава собак в норме и в условиях действия глюкозамина / Н. А. Слесаренко, Р. Ф. Капустин, А. И. Торба. — Текст : непосредственный // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. — 1998. — № 6-1. — С. 101-108.
2. Позябин, С. В. Инцидентность и клинично-морфологическая характеристика разрыва передней крестовидной связки у собак / С. В. Позябин, Э. Г. Альменшави, М. Д. Качалин. — Текст : непосредственный // Ветеринария. — 2018. — № 7. — С. 57-59.
3. Слесаренко, Н. А. Морфофункциональные особенности строения мышц коленного сустава в зависимости от механизма статолокомоторного акта / Н. А. Слесаренко, Е. О. Широкова, В. А. Иванцов. — Текст : непосредственный // Иппология и ветеринария. — 2022. — № 1 (43). — С. 160-167.
4. Методология планирования хирургической коррекции вывиха коленной чашки у собак с учетом морфологических изменений структур коленного сустава / М. Д. Качалин, В. В. Белогуров, С. В. Позябин [и др.]. — Текст : непосредственный // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2018. — № 12. — С. 65-71.
5. Слесаренко, Н. А. Морфофункциональные особенности связочного аппарата коленного сустава у лисицы в условиях клеточного режима содержания / Н. А. Слесаренко, Е. О. Широкова, В. А. Иванцов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 196.
6. Методология научного исследования / Н. А. Слесаренко, Е. Н. Борхунова, С. М. Борунова [и др.] ; под ред. Н. А. Слесаренко. — Изд. 2-е, испр. — Санкт-Петербург [и др.] : Лань, 2018. — 268 с. : ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература). — ISBN 978-5-8114-2183-1. — Текст : непосредственный.
7. Муратова, А. Р. Морфофункциональные особенности мышц суставов тазовой конечности у хищных / А. Р. Муратова, М. В. Лазарева. — Текст : непосредственный // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий : сборник III Всероссийской (национальной) научной конференции, Новосибирск, 20 дек. 2018 г. / Новосибирский государственный аграрный университет. — Новосибирск, 2018. — С. 750-753.

Слесаренко Наталья Анатольевна (контактное лицо) — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии животных им. профессора А.Ф. Климова, ФГБОУ ВО «МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина». 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23. E-mail: slesarenko2009@yandex.ru. Моб.тел. 8-903-623-98-24.

Н. А. Слесаренко, П.С. Загорец, Е.О. Широкова

*Кафедра анатомии и гистологии животных им. профессора А.Ф. Климова,
ФГБОУ ВО «МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина»*

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАТОЛОГИЙ ОБЩЕГО ПОКРОВА У КОШКИ ДОМАШНЕЙ

Выявлено, что у длинноволосых пород отношение сосочкового слоя к общей толщине дермы выше (на 7,22 %), чем у коротковолосых, в то время как в развитии сетчатого слоя выявлена обратная закономерность (83,5 % против 76,3 %, соответственно). Показано, что коротковолосые породы превосходят длинноволосых по толщине гиподермиса что может отражать неодинаковый репаративный потенциал кожи. Морфометрические показатели группы остевых волос находятся в зависимости от морфотипа волосяного покрова кошачьих. Длинноволосые породы лидируют по показателям степени развития чешуйчатого и мозгового слоев остевых волос, коротковолосые уступают по развитию коры, линейным морфометрическим параметрам кутикулы и ее индексу. Установлены структурные особенности кожно-волосяного покрова инициирующие его патологии. Они выражаются в изменении соотносительного развития сосочкового и сетчатого слоев, степени развития гиподермиса, в особенностях микроархитектоники остевых волос, соотносительном представительстве в них коркового, мозгового вещества и микроморфологии чешуйчатого слоя.

Ключевые слова: *общий покров, сравнительная характеристика, факторы риска, дерматотропные патологии, кошачьи, морфотип, длинноволосые породы, коротковолосые породы, дерма, гиподерма, остевые волосы.*

N A. Slesarenko, P.S. Zagorets, E.O. Shirokova

*Department of Animal Anatomy and Histology named after A.I. Professor A.F. Klimova,
K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology*

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE RISK OF PATHOLOGIES OF THE GENERAL COVER IN A DOMESTIC CAT

It was found that in long-haired breeds the ratio of the papillary layer to the total thickness of the dermis is higher (by 7.22 %) than in short-haired breeds, while the reverse pattern was revealed in the development of the mesh layer (83.5 % versus 76.3 %, respectively). It has been shown that short-haired breeds are superior to long-haired breeds in the thickness of the hypodermis, which may reflect the unequal reparative potential of the skin. The morphometric parameters of the guard hair group depend on the morphotype of the feline hairline. Long-haired breeds lead in terms of the degree of development of the scaly and medulla of the outer hair, short-haired breeds are inferior in terms of the development of the cortex, linear morphometric parameters of the cuticle and its index. Structural features of the skin and hair cover, initiating its pathologies, have been established. They are expressed in a change in the relative development of the papillary and reticular layers, the degree of development of the hypodermis, in the features of the microarchitectonics of the guard hairs, the relative representation of the cortical and medulla in them, and the micromorphology of the scaly layer.

Keywords: *general cover, comparative characteristics, risk factors, dermatotropic pathologies, feline, morphotype, long-haired breeds, short-haired breeds, dermis, hypodermis, guard hairs.*

Введение

В настоящее время проблеме морфофункционального обоснования риска возникновения и развития патологий общего покрова и особенностей репаративной регенерации при его повреждениях обсуждается в доступной литературе [5, 7, 9]. Для успешного ее решения необходимы сведения о структурной организации и адаптивных перестройках этой сложной биотканевой системы у животных различных таксономических групп. В доступной литературе изложены данные о закономерностях и видовых особенностях строения кожи у человека, сельскохозяйственных, мелких домашних и лабораторных животных [4, 6, 8, 11]. Вместе с тем, они практически отсутствуют у представителей кошачьих в зависимости от морфотипа их гетерогенного волосяного покрова.

Цель исследования

На основании морфологической сравнительной характеристики кожного покрова кошачьих в зависимости от морфотипа их гетерогенного волосяного покрова представить обоснование факторов риска возникновения и развития дерматотропных патологий.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на базе кафедры анатомии и гистологии животных имени профессора А.Ф. Климова ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА имени К.И. Скрябина. Объектом исследования служили кошки длинноволосых ($n=29$) и коротковолосых ($n=27$) пород в возрасте 2–5 лет.

Фрагменты кожи отбирали с унифицированных участков (спина, живот), фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой в течение 24 часов, затем обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (от 50° до 100°) и заливали в парафин по общепринятой методике.

Микроморфологическую оценку волос осуществляли при помощи сканирующего электронного микроскопа Tescan Clara при ускоряющих напряжениях 600 eV-1 keV.

Использовали комплексный методический подход, включающий анатомическое препарирование, световую микроскопию гистологических срезов, микроморфометрию, сканирующую электронную микроскопию и статистический анализ полученных цифровых данных.

Результаты и обсуждение

На основании комплексных исследований у кошачьих установлены закономерности дифференциации кожного покрова на общепринятые структурные зоны (рис. 1). Вместе с тем, их соотношение определяется морфотипом волосяного покрова изучаемых животных.

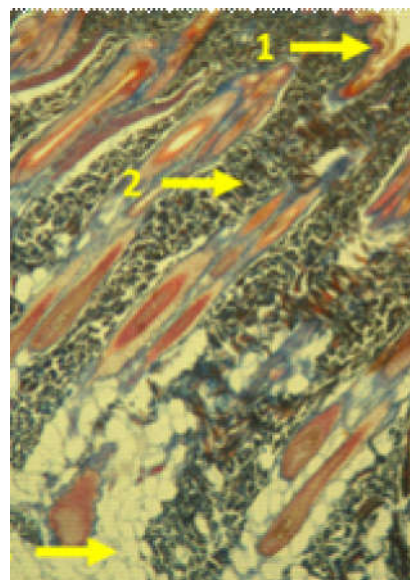


Рис. 1. Микроморфологическая картина кожного покрова области спины у персидской кошки. Окрашивание по Маллори. Об. 10, ок. 10. 1 — эпидермис, 2 — дерма, 3 — гиподермис

Так, длинноволосые породы опережают коротковолосых по степени развития сосочкового слоя, что может свидетельствовать о снижении у них трофического обеспечения кожно-волосяного покрова. Коротковолосые кошки превосходят длинноволосых представителей по степени развития гиподермиса. Известно, что подкожная жировая клетчатка содержит большое количество кровеносных сосудов и связанных с ними клеток — перицитов, являющихся стволовыми клетками. В условиях повреждения кожи они инициируют процесс восстановления структур и являются источниками вновь образующихся молодых соединительнотканых клеток — фибробластов. Ее различия у кошачьих с различным морфотипом волосяного покрова могут являться отражением неодинаковой репаративной активности кожи и ответной реакции на повреждение.

Анализ структурных зон дермы показал, что независимо от породных особенностей сосочковый слой дермы по толщине уступает сетчатому. Процентное соотношение слоев дермы к ее общей толщине показал, что длинноволосые породы (83,6 %) опережают коротковолосых (77,4 %) по степени развития сосочкового слоя, однако по степени развития сетчатого выявлена обратная зависимость (длинноволосые 16,4 %, коротковолосые (22,6 %, соответственно).

При изучении морфометрических показателей группы остевых волос у изучаемых кошачьих выявлено, что развитие структурных зон в остром волосе связано с морфотипом волосяного покрова. Длинноволосые породы превосходят коротковолосых по таким параметрам стержня как толщина чешуйчатого и мозгового слоев, однако, уступают им по развитию коры, линейным морфометрическим параметрам кутикулы и ее индексу (табл. 1).

У длинноволосых пород нами обнаружены изменения пространственной архитектоники чешуек кутикулярного слоя остевых волос с образованием межчешуйчатых дефектов, являющихся источниками проникновения во внутренние слои волоса влаги и микрофлоры, что может приводить к его разрушению и возникновению прижизненного повреждения волосяного покрова — сечености.

Таблица 1

Толщина кутикулы, коркового и мозгового слоев волоса у длинноволосых и коротковолосых пород кошачьих

Слои волоса, мкм	Порода	
	длинноволосые	коротковолосые
Кутикула	0,859±0,05	0,626±0,03***
Корковое вещество	44±4,3	58,7±5,5*
Мозговое вещество	28,2±2,51	10,1±2,92***
Индекс кутикулы	0,3	0,12

Примечание: * — P/ 0,05; ** — P/ 0,01; *** — P/ 0,001

Таким образом, кожный покров изучаемых представителей кошачьих характеризуется высокой адаптивной пластичностью, что подтверждается выявленными нами его общебиологическими закономерностями и морфологическими особенностями. Однако, нарушение адаптации кошачьих к антропогенной среде, темпы трансформации которой не соответствуют приспособительным возможностям организма, могут приводить к дезадаптации, нарушению сбалансированности метаболических процессов, вызывающих деструкции в различных физиологических системах, в том числе и в общем покрове.

Заключение

1. Выявлено, что у длинноволосых пород отношение сосочкового слоя к общей толщине дермы выше (на 7,22 %), чем у коротковолосых, в то время как в развитии сетчатого слоя выявлена обратная закономерность (83,5 % против 76,3 %, соответственно).
2. Показано, что коротковолосые породы превосходят длинноволосых по толщине гиподермиса что может отражать неодинаковый репаративный потенциал кожи.
4. Морфометрические показатели группы остевых волос находятся в зависимости от морфотипа волосяного покрова кошачьих. Длинноволосые породы лидируют по показателям степени развития чешуйчатого и мозгового слоев остевых волос, коротковолосые уступают по развитию коры, линейным морфометрическим параметрам кутикулы и ее индексу.
5. Установлены структурные особенности кожно-волосяного покрова инициирующие его патологии. Они выражаются в изменении соотносительного развития сосочкового и сетчатого слоев, степени развития гиподермы, в особенностях микроархитектоники остевых волос, соотносительном представительстве в них коркового, мозгового вещества и микроморфологии чешуйчатого слоя.

Литература

1. Слесаренко, Н. А. Сравнительная характеристика волосяного покрова у длинноволосых и коротковолосых пород кошачьих / Н. А. Слесаренко, П. С. Загорец, Е. О. Широкова. — Текст : непосредственный // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. — 2022. — № 2. — С. 67-73.
2. Загорец, П. С. Морфологические особенности общего покрова у длинноволосых пород кошачьих / П. С. Загорец, Н. А. Слесаренко. — Текст : непосредственный // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2020. — № 12. — С. 65-70.
3. Слесаренко, Н. А. Морфологические критерии типологической идентификации волос у Canidae / Н. А. Слесаренко, Е. А. Подлесных. — Текст : непосредственный // Ветеринария и кормление. — 2018. — № 1. — С. 32-33.
4. Слесаренко, Н. А. Морфологические особенности структурной организации кожного покрова у представителей семейства кошачьих / Н. А. Слесаренко, П. С. Загорец. — Текст : непосредственный // Актуальные проблемы ветеринарной морфологии и высшего зооветеринарного образования : сборник трудов Национальной научно-практической конференции с международным участием, Москва, 14-16 окт. 2019 года. — Москва, 2019. — С. 249-252.

5. Никулина, Д. В. Поражения кожного покрова у домашних животных и их причины / Д. В. Никулина. — Текст : непосредственный // Инновации в производстве, хранении и переработке сельскохозяйственной продукции : материалы II научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Ставрополь, 21-23 нояб. 2016 года. — Ставрополь, 2016. — С. 214–217.
6. Кумиров, С. Г. Морфофункциональная характеристика кожного покрова у пушных зверей / С. Г. Кумиров. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2017. — Т. 151, № 3. — С. 81-82.
7. Алексеева, Н. Т. Морфологическая характеристика тучных клеток при регенерации кожи / Н. Т. Алексеева, С. В. Клочкова, Д. Б. Никитюк. — Текст : непосредственный / / Оренбургский медицинский вестник. — 2016. — Т. IV, № 3–1(15). — С. 13–16.
8. Соколов, В. Е. Кожный покров млекопитающих / В. Е. Соколов. — Москва : Наука, 1973. — 487 с. — Текст : непосредственный.
9. Арбаев, К. С. Морфологические и морфометрические показатели волос млекопитающих как критерии доказательства в судебно-ветеринарной экспертизе / К. С. Арбаев, Б. С. Ажыбеков, Ч. А. Базаралиева. — Текст : непосредственный // Вестник КАУ. — 2007. — № 1(7). — С. 186-190.
10. Фольмерхаус, Б. Анатомия собаки и кошки / Б. Фольмерхаус, Й. Фревейн. — Москва : Аквариум, 2003. — 580 с. — Текст : непосредственный.
11. Шестакова, В. Г. Стимулированный ангиогенез и его роль в репаративной регенерации кожи / В. Г. Шестакова. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2018. — Т. 7, № 3 — С. 117-124.
12. Mecklenburg, L. Hair Loss Disorders in Domestic Animals / L. Mecklenburg, M. Linek, Desmond J. Tobin. — Wiley-Blackwell. — 2009. — 276 p. — Text : visual.

Наталья Анатольевна Слесаренко (контактное лицо) — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии животных им. профессора А.Ф. Климова, ФГБОУ ВО «МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина». 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23. E-mail: slesarenko2009@yandex.ru. Моб.тел. 8-903-623-98-24.

И.С. Соболевская, О.Д. Мяделец

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*

ВЛИЯНИЕ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ ПЛАСТИНЧАТЫХ ГРАНУЛ

Целью данного исследования является изучить влияние световой депривации на ультраструктуру эпидермальных пластинчатых гранул. Материал и методы. Проведена электронномикроскопическая оценка состояния кератиноцитов эпидермиса кожи белых беспородных крыс при световой депривации. Для морфометрической оценки ламеллярных телец производили подсчет количества пластинчатых гранул в зернистом слое в расчете на 100 мкм². С помощью прикладной программы ImageScopeM определяли средний и эквивалентный диаметры ламеллярных телец (мкм), а также их периметр (мкм); среднюю площадь одного сечения ламеллярного тела (мкм²); коэффициент округлости и среднюю относительную электронную плотность ламеллярных телец. Результаты. Электронномикроскопический анализ кератиноцитов позволил выявить существенные изменения в ультраструктуре эпидермальных ламеллярных телец. Десинхроноз способствует уменьшению количества и размеров пластинчатых гранул, а также изменению степени развития ламеллярных пластинок и повышению их электронной плотности. Световая депривация также приводит к нарушению процессов экзоцитоза липидов в межклеточное пространство, что в свою очередь вызовет снижение защитных свойств эпидермиса и увеличит его проницаемость. В таком случае, нарушение ультраструктуры пластинчатых гранул может выступать одним из факторов возникновения заболеваний кожи. Заключение. При десинхронозе наблюдаются существенные изменения в ультраструктуре кератиноцитов, что, в свою очередь, может свидетельствовать о существенных системных нарушениях в эпидермисе в целом. При этом трансформации затрагивают преимущественно клетки шиповатого и зернистого слоев, в частности, эпидермальные пластинчатые гранулы.

Ключевые слова: световая депривация, пластинчатая гранула, кератиноцит, эпидермис, кожа

I. S.Sobolevskaya, O. D. Myadelets

*¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
Department of Histology, Cytology and Embryology*

INFLUENCE OF LIGHT DEPRIVATION ON THE ULTRASTRUCTURE OF EPIDERMAL LABEL GRANULES

The aim of this study is to study the effect of light deprivation on the ultrastructure of epidermal lamellar granules. Materials and methods. An electron microscopic assessment of the state of keratinocytes in the epidermis of the skin of white outbred rats under light deprivation was carried out. For the morphometric evaluation of lamellar bodies, the number of lamellar granules in the granular layer was counted per 100 μm². Using the ImageScopeM application program, the average and equivalent diameters of lamellar bodies (mm) and their perimeter (mm) were determined; the average area of one section of the lamellar body (μm²); roundness coefficient and average relative electron density of lamellar bodies. Results. Electron microscopic analysis of keratinocytes revealed significant changes in the ultrastructure of epidermal lamellar

bodies. Desynchronosis contributes to a decrease in the number and size of lamellar granules, as well as a change in the degree of development of lamellar plates and an increase in their electron density. Light deprivation also leads to disruption of lipid exocytosis into the intercellular space, which in turn will cause a decrease in the protective properties of the epidermis and increase its permeability. In this case, a violation of the ultrastructure of lamellar granules can be one of the factors in the occurrence of skin diseases. Conclusion. With desynchronosis, significant changes are observed in the ultrastructure of keratinocytes, which, in turn, may indicate significant systemic disorders in the epidermis as a whole. In this case, the transformations mainly affect the cells of the spiny and granular layers, in particular, the epidermal lamellar granules.

Keywords: *light deprivation, lamellar granule, keratinocyte, epidermis, skin*

Введение

Эпидермис является тканью, которая активно синтезирует и секретирует липиды и обеспечивает, таким образом, реализацию самой важной функции общего покрова — формирование эффективных барьеров (механического, биохимического и иммунологического) между организмом и окружающей средой. При этом важную роль в поддержании нормального морфофункционального состояния кожи играют внутриклеточные органеллы [1–6]. Так, особое место в регуляции и поддержании кожного барьера отводится эпидермальным пластинчатыми тельцам (ламеллярные гранулы, гранулы Одланда). Эти видоизмененные органеллы являются производные комплекса Гольджи содержат большое количество секреторных липидов, которые организованы в особые пластинчатые комплексы вместе с гидролитическими ферментами. Ламеллярные тельца способны выделять свое содержимое в межклеточное пространство, где оно превращается в межклеточный цемент с пластинчатым строением [6, 7]. При этом если сами корнеоциты содержат лишь 3 % липидов, то в межклеточном пространстве рогового слоя их содержание равно 80 % (остальные 20 % составляют белки) [6–11]. Формирование нормальных ламеллярных телец считается отличительной чертой дифференцировки кератиноцитов.

Поскольку кожа подвергается постоянному воздействию внешней среды, ее функции централизованно регулируются и синхронизируются. В настоящее время доказано, что внешние факторы, такие как свет и темнота, могут оказывать непосредственное влияние на циркадные ритмы в общем покрове. Однако любое изменение в такой синхронизированной работе приводит к срыву регуляторных систем организма, который заключается в развитии метаболических нарушений и тканевых повреждений.

Постоянная темнота (световая депривация) хоть и редко рассматривается как причина изменений состояния циркадных часов (по сравнению с воздействием постоянным светом), но ее влияние на организм человека и животных не менее опасно. Так, одним из основных звеньев развития дезадаптационных нарушений в коже при любом десинхронозе являются изменения процессов метаболизма липидов. Учитывая тот факт, что ламеллярные гранулы являются основным ис-

точником внутри- и межклеточных липидов в эпидермисе, любое расстройство суточных ритмов может способствовать их ультраструктурным изменениям и приводить к нарушениям барьерно-защитных свойств кожи [5]. Таким образом, изучение гранул Одланда является актуальным как с позиции углубления знаний о формировании патологий кожи, связанных с нарушением обмена липидов, так и возможного поиска новых путей коррекции таких изменений. Необходимо отметить, что ранее такие исследования не проводились.

Цель исследования

Изучить влияние световой депривации на ультраструктуру эпидермальных пластинчатых гранул.

Материал и методы

В экспериментах были использованы 20 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 170–220 граммов. Все животные находились на одинаковом оптимальном рационе питания, предусмотренном для лабораторных животных.

Подопытные животные в соответствии со схемой эксперимента случайным образом были разделены на 3 группы: группа 1 – интактная (n=5) – животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч свет/12 ч темнота); группа 2 (n=15) – животные с моделированием световой депривации в условиях круглосуточной темноты (24 ч темнота). Продолжительность исследования составляла 21 сутки. После гуманного умерщвления животных декапитацией с применением гильотины в состоянии кратковременного эфирного наркоза производили забор фрагментов кожи межлопаточной области спины.

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с требованиями гуманного обращения с экспериментальными животными, содержащимися в методических указаниях «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» и мерах по реализации требований биомедицинской этики»-2010. Постановка экспериментального исследования с применением лабораторных животных соответствует рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes) и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994- 1996), ТКП 125-2008. Протокол-дизайн эксперимента одобрен комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными ВГМУ.

Для ультраструктурных исследований забирали по 3 образца кожи межлопаточной области спины размером 0,2×0,2×0,05 см. Полученный материал фиксировали в 1 % растворе четырехокси осмия (OsO₄) на 0.1М буфере Миллонига (натрий фосфорнокислый, «Анализ-Х», Беларусь, NaOH, «Stanlab», Poland), pH 7,4

при 4°C в течение 2 часов. Далее гистологический материал подвергали дегидратации путем проведения через спирты восходящей концентрации и ацетон. Полученные образцы заливали аралдитную смолу. Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica, Germany) готовили полутонкие срезы (350 нм) и окрашивали их метиленовым синим («Анализ-Х», Беларусь). Препараты просматривали в световом микроскопе Leica DM LS2 (Leica, Germany) и выбирали участки для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали растворами уранилацетата (Uranyl acetate, «SERVA») и цитрата свинца (нитрат свинца, «MERCK»; натрий лимоннокислый, «Анализ-Х») по E.S. Reynolds. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Japan) при увеличениях 5 000–150 000 и ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовали комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Olympus, Japan) и программы iTEM (Version 5,0; Serial Number A3766900-7E852FAB) (JEOL, Japan) для обработки изображений. Все электронномикроскопические исследования проводились на базе учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Для морфометрической ультраструктурной оценки ламеллярных телец в каждом препарате анализировали 30 непересекающихся полей зрения при увеличении 100 000. Производили подсчет количества гранул Одланда в зернистом слое эпидермиса в расчете на 100 мкм². С помощью прикладной программы ImageScopeM определяли средний и эквивалентный диаметры ламеллярных телец (мкм), а также их периметр (мкм); среднюю площадь одного сечения ламеллярного тела (мкм²); коэффициент округлости и среднюю относительную электронную плотность ламеллярных телец. Производили 20 измерений по каждому препарату.

Всю статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft inc., STA999K347156-W). Проверку статистических гипотез равенства средних генеральной совокупности проводили с помощью критериев U (Манна-Уитни), W (Уилкоксона) и H (Краскела-Уоллиса) при принятом уровне значимости $\alpha=0,05$. Результаты в тексте представлены в виде средней (M) и доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

При электронномикроскопическом изучении эпидермиса контрольной группы его ультраструктура соответствовала оптимальному функциональному состоянию. Так, ламеллярные гранулы выявлялись в шиповатых и зернистых кератиноцитах. По строению они представляют тельца округлой или овальной формы, окруженные элементарной биологической мембраной. Их матрикс представлен стопками чередующихся бислоев, разделенных центральной полосой с малой электронной плотностью, и ограниченных полосами с большой электронной плотностью (липидные везикулы). Ламеллярные гранулы в шиповатом слое располагались преимущественно на апикальном полюсе клеток в области локализации десмосом. В околоядерном пространстве эти структуры встречались в единичных случаях (рис. 1).

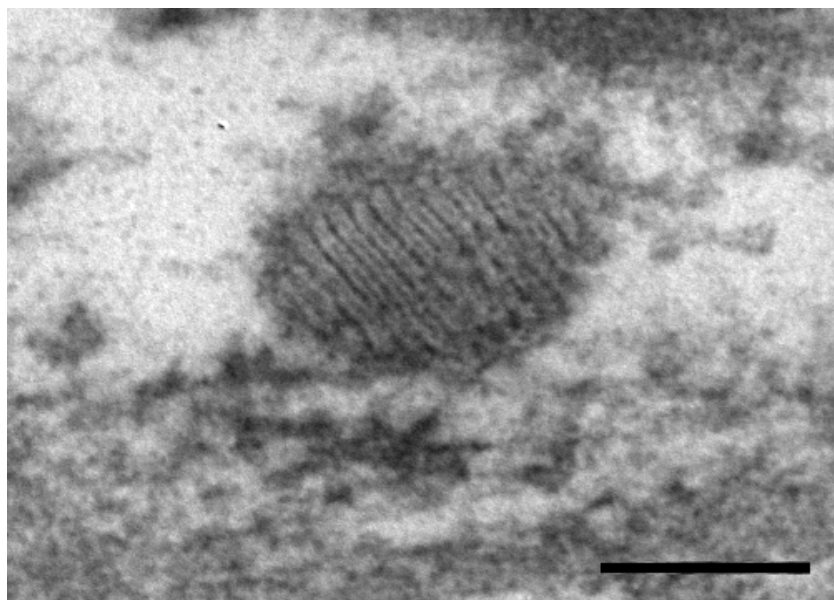


Рис. 1. Пластинчатая гранула (контрольная группа)
(электронная микроскопия, длина мерного отрезка 0,1 мкм)

В зернистом слое, напротив, гранулы Одланда располагались более или менее равномерно по всей цитоплазме, а их количество по мере дифференцировки кератиноцитов заметно увеличивалось (рис. 2).



Рис. 2. Большая концентрация пластинчатых гранул в клетке зернистого слоя (стрелка) (электронная микроскопия, длина мерного отрезка 0,5 мкм)

На границе зернистого и рогового слоев наблюдались особенности распределения ламеллярных телец. Так, практически все пластинчатые гранулы располагались около плазмолеммы или встраивались в нее, а их внутреннее содержимое путем экзоцитоза выделялось в межклеточное пространство на границе между слоями (рис. 3 А, Б). Внеклеточные ламеллярные пластинки теряли свою столбчатую организацию и располагались беспорядочно. В дальнейшем в межклеточном пространстве они принимали участие в образовании водонепроницаемого барьера кожи, а также способствовали прочному скреплению между собой роговых чешуек.

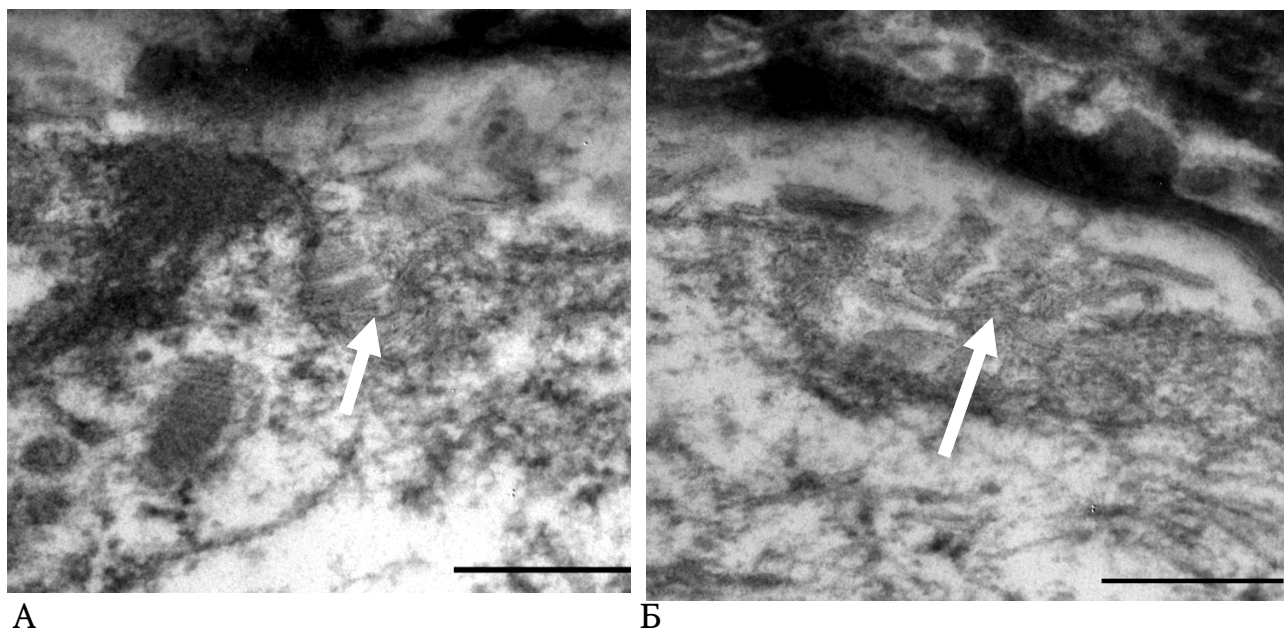


Рис.3. Выделение содержимого пластинчатых гранул в межклеточное пространство между зернистым и роговым слоями (контрольная группа):
 А – встраивание ламеллярного тельца в плазмолемму кератиноцита (стрелка);
 Б – липидные пластинки в межклеточном пространстве (стрелка) (электронная микроскопия, длина мерного отрезка 0,2 мкм)

При световой депривации имели место существенные морфологические изменения со стороны гранул Одланда. Так, липидные пластинки ламеллярных телец были упакованы более рыхло и контурировали менее интенсивно. В матриксе гранул появлялись участки, лишенные пластинчатого строения и напоминающие вакуоли (рис. 4). Можно предположить, что ламеллярные тельца приобретают лизосомальные признаки.

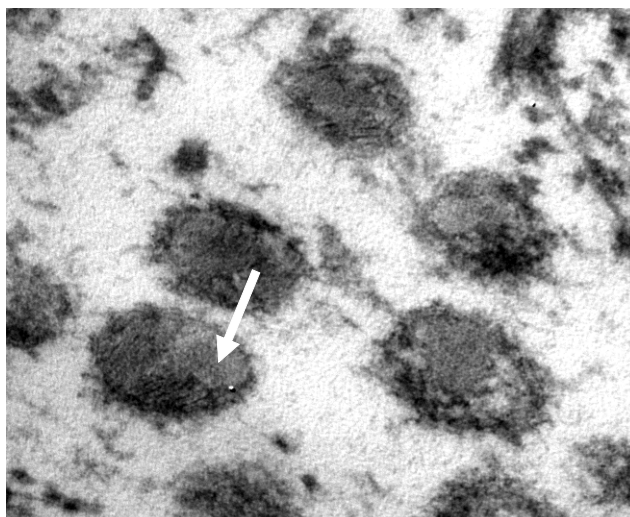


Рис. 4. Пластинчатые гранулы (опытная группа) (стрелка)
 (электронная микроскопия, длина мерного отрезка 0,2 мкм)

Для более тонкой оценки изменений морфофункционального состояния гранул Одланда при световой депривации были проведены морфометрические исследования. Из таблицы 1 хорошо видно, что при десинхронозе в клетках зернистого слоя происходило уменьшение по сравнению с контролем как количества гранул Одланда, так и их размеров. Одновременно отмечалось возрастание электронной плотности в тельцах, что является числовым подтверждением изменения степени развития в них ламеллярных пластинок. Все изложенное выше в совокупности позволяет говорить об изменениях морфофункционального состояния гранул Одланда при десинхронозе.

Таблица 1

Морфометрические показатели пластинчатых гранул при световой депривации

	Морфометрические параметры	Интактный контроль (n=5)	Световая депривация (n=15)
1	Средняя площадь одного сечения ЛТ, мкм ²	0,0112 (0,010–0,0115)	0,0092 (0,0090–0,0093) p* < 0,0001
2	Среднее количество ЛТ/100 мкм ² , шт	78,19 (73,84–82,53)	69,17 (61,13–74,26) p* < 0,05
3	Средний диаметр ЛТ, мкм	0,128 (0,126–0,130)	0,120 (0,117–0,122) p* < 0,05
4	Эквивалентный диаметр, мкм	0,119 (0,118–0,120)	0,111 (0,109–0,114) p* < 0,0001
5	Периметр, мкм	0,431 (0,426–0,437)	0,357 (0,352–0,362) p* < 0,0001
6	Коэффициент округлости	1,154 (1,146–1,162)	0,956 (0,945–1,002) p* = 0,05
7	Средняя относительная электронная плотность ЛТ	110,95 (108,95–12,95)	119,58 (117,57–121,59) p* < 0,05

* — по сравнению с интактным контролем.

При световой депривации экзоцитоз содержимого ламеллярных гранул в межклеточное пространство имел некоторые отличия от нормы. Так, наблюдалось снижение встраиваемых в плазмолемму ламеллярных телец, а, следовательно, уменьшение количества внеклеточных билипидных пластин (рис. 5). Отмечается также наличие в межклеточном пространстве вакуолизированных участков, аналогичных таковым в гранулах Одланда (см. выше). Все вышеописанные изменения в формировании межклеточного липидного барьера, возникающие при световой депривации, могут способствовать развитию определенных кожных патологий и снижению барьерно-защитных свойств эпидермиса в целом.

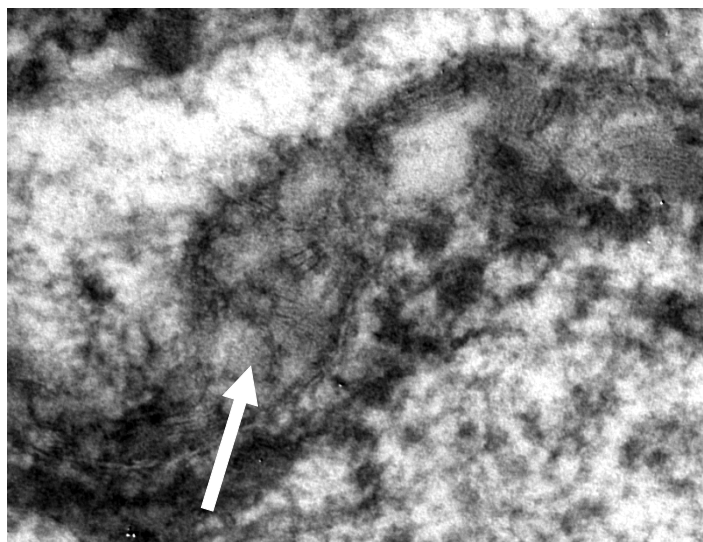


Рис. 5. Липидные пластинки в вакуоли (стрелка) в межклеточном пространстве (опытная группа) (электронная микроскопия, длина мерного отрезка 0,2 мкм)

Заключение

Таким образом, при световой депривации наблюдаются существенные изменения в ультраструктуре эпидермальных ламеллярных телец. Десинхронизация способствует уменьшению количества и размеров гранул Одланда, а также изменению степени развития ламеллярных пластинок и повышению их электронной плотности. Световая депривация также приводит к нарушению процессов экзоцитоза липидов в межклеточное пространство, что в свою очередь приведет к снижению защитных свойств эпидермиса и увеличению его проницаемости. В таком случае, нарушение ультраструктуры ламеллярных гранул может выступать одним из факторов возникновения заболеваний кожи.

Литература

1. Breathnach, A. S. Aspects of epidermal ultrastructure / A. S. Breathnach. — Text visual / The journal of investigative dermatology. — 1975. — 65 : 2–15.
2. Castiel-Higounenc, I. Stratum corneum lipids: specificity, role, deficiencies and modulation / I. Castiel-Higounenc. — Text visual // OCL. — 2004. — 11 (16) : 401–406.
3. Composition and morphology of epidermis cyst lipids. — Text : visual // The journal of investigative dermatology. — 1987. — 89 (4) : 419–425.
4. Elias, P. Skin barrier / P. Elias. — San Francisco : Informa Healthcare, 2005. — 634. — Text : visual.
5. Feingold, K. R. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin / K. R. Feingold. — Text : visual // Journal of lipid research. — 2009. — 50 : s417–s422.
6. Human skin surface lipid lamellae: an ultrastructural study and interaction with corneocytes and intercellular lipid lamellae of the stratum corneum. — Text : visual // British journal of dermatology. — 1999. — 140 : 385–391.
7. Feingold, A. Lamellar Bodies: The Key to Cutaneous Barrier Function / A. Feingold, R. Kenneth. — Text : visual // Journal of Investigative Dermatology. — 2012. — 132 : 1951–1953.
8. Madison, K. C. Barrier function of the skin: “La Raison d’Etre” of the epidermis / K. C. Madison. — Text : visual // The journal of investigative dermatology. — 2003. — 121 : 231–241.

9. Wertz, P. Epidermal Lamellar Granules / P. Wertz. — Text : visual // Skin Pharmacol Physiol. — 2018. — 31: 262-268.
10. Mahanty S., Setty S. R. G. Epidermal Lamellar Body Biogenesis: Insight Into the Roles of Golgi and Lysosomes / S. Mahanty, S. R. G. Setty. — Text : visual // Cell Dev. Biol. — 2021. — 13 : 134-144.

Соболевская Ирина Сергеевна (контактное лицо)— канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru, Тел: +375 33 697-85-69

А.А.Стадников, Н.Н.Шевлюк, Е.В.Блинова, М.Ф.Рыскулов

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

ИНТЕГРАТИВНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА И ЦЕНТРА ПО РАБОТЕ С ОДАРЁННЫМИ ДЕТЬМИ. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Целью настоящей работы явился анализ совместной работы Оренбургского государственного медицинского университета с центром выявления и поддержки одарённых детей в Оренбургской области «Гагарин».

Относительно высокий уровень развития науки и технологий в России базируется преимущественно на достижениях советского образования середины-второй половины XX века. Наметившееся в настоящее время отставание в ряде отраслей науки и техники требует концентрации финансов и ресурсов на приоритетных направлениях, обеспечивающих решение критически важных научных и технологических проблем. В настоящее время остро встает вопрос о привлечении талантливых молодых кадров в высшие учебные заведения в целях формирования будущей научной элиты страны. Во многих регионах России по инициативе президента и правительства созданы образовательные центры поддержки одаренных детей по модели федерального образовательного центра «Сириус». Цель центров — выявление, развитие и поддержка одарённых детей, проявивших выдающиеся способности в науке, спорте и искусстве. В Центре выявления и поддержки одаренных детей Оренбуржья «Гагарин» в 2020 году была открыта «Лаборатория оптической микроскопии», оснащенная современными микроскопами исследовательского класса, в том числе, сканирующим электронным микроскопом TESCAN MIRA LMU, в оснащении которой приняли участие ректорат и сотрудники кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского медицинского университета. Современное техническое оснащение и научно-методическое сопровождение лаборатории, ориентированное на работу с обучающимися, обладающими повышенной мотивацией к учебной деятельности способствует формированию интереса к научно-исследовательской работе, позволяет еще на этапах школьного обучения выяснять интеллектуальный потенциал обучающихся, необходимый для научной работы и показать перспективы учащих в возможной последующей исследовательской деятельности.

Ключевые слова: профессиональное самоопределение, одаренные обучающиеся, Центр выявления и поддержки одаренных детей Оренбуржья «Гагарин», профессиональная ориентация школьников, световая и электронная микроскопия.

A.A.Stadnikov, N.N. Shevlyuk, E.V.Blinova, M.F.Ryskulov

Orenburg state medical University, Orenburg, Russia

INTEGRATIVE INTERACTIONS BETWEEN A MEDICAL UNIVERSITY AND A CENTER FOR WORKING WITH GIFTED CHILDREN. PRELIMINARY RESULTS AND PROSPECTS

The purpose of this work was to analyze the joint work of the Orenburg State Medical University with the center for identifying and supporting gifted children in the Orenburg region «Gagarin». The relatively high level of development of science and technology in Russia is based primarily on the achievements of Soviet education in the mid-second half of the 20th century. The current lag in a number of branches of science and

technology requires the concentration of finances and resources in priority areas that ensure the solution of critical scientific and technological problems. At present, the issue of attracting talented young personnel to higher educational institutions in order to form the future scientific elite of the country is acute. In many regions of Russia, on the initiative of the president and the government, educational centers to support gifted children have been created on the model of the Sirius federal educational center. The purpose of the centers is to identify, develop and support gifted children who have shown outstanding abilities in science, sports and art. In the Center for Identification and Support of Gifted Children of the Orenburg Region «Gagarin» in 2020, the «Laboratory of optical microscopy» was opened, equipped with modern research-grade microscopes, including a scanning electron microscope TESCAN MIRA LMU, which was equipped with the participation of the rector's office and employees of the department of histology, cytology and embryology of the Orenburg Medical University. Modern technical equipment and scientific and methodological support of the laboratory, focused on working with students with increased motivation for learning activities, contributes to the formation of interest in research work, allows even at the stages of school education to find out the intellectual potential of students necessary for scientific work and show the prospects of students in possible future research activities.

Key words: professional self-determination, gifted students, Gagarin Center for Identification and Support of Gifted Children of the Orenburg Region, professional orientation of schoolchildren, light and electron microscopy.

Введение

Относительно высокий уровень развития науки и технологий в России преимущественно базируется на достижениях советского образования середины-начала XX века. Наметившееся в настоящее время отставание в ряде отраслей науки и техники требует концентрации финансов и ресурсов на приоритетных направлениях, обеспечивающих решение критически важных научных и технологических проблем. Вопросы повышения качества учебного процесса продолжают оставаться актуальными и приоритетными в современных условиях [1, 2, 5–11].

В последние годы в связи с дефицитом научно-педагогических кадров высшей школы возросло внимание к одаренным школьникам как будущей научной элите страны [3, 4].

В связи с этим по инициативе президента Российской Федерации Владимира Владимировича Путина в 2015 году создан образовательный центр поддержки одаренных детей «Сириус». В 2019 году в целях реализации постановления Правительства Оренбургской области «О мерах по созданию в Оренбургской области центра выявления и поддержки одаренных детей в рамках федерального проекта «Успех каждого ребенка» национального проекта «Образования» был создан центр выявления и поддержки одаренных детей в Оренбургской области на базе ГБОУ «Губернаторский многопрофильный лицей-интернат для одаренных детей Оренбуржья». Этот центр назвали «Гагарин» по имени первого космонавта Юрия Алексеевича Гагарина, который окончил Чкаловское лётное училище (в 1938-1957 годах город Оренбург назывался Чкалов).

Поскольку любое высшее учебное заведение заинтересовано в работе с потенциальными абитуриентами из числа одарённых детей, по предложению Министер-

ства образования оренбургской области Оренбургский медицинский университет был привлечен для работы в центре выявления и поддержки одаренных детей в Оренбургской области «Гагарин». В 2020 году в этом центре была открыта научная лаборатория, в работе которой приняли участие ректорат (ректор — профессор И.В. Мирошниченко) и сотрудники кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета.

Цель исследования

Анализ совместной работы Оренбургского государственного медицинского университета с центром выявления и поддержки одаренных детей в Оренбургской области «Гагарин».

Результаты и обсуждение

Отдача от занятий со школьниками может быть весьма эффективной только при условии хорошего материального оснащения учебного процесса и качественного учебно-методического обеспечения.

Необходимо отметить, что для организации лаборатории для центра «Гагарин» были выделены большие финансовые средства, оборудовано помещение. Наличие достаточных финансовых ресурсов позволило оснастить лабораторию современным научным и учебным оборудованием. Лаборатория оснащена микроскопами исследовательского класса.

В лаборатории установлены микроскопы Primo Star («Carl Zeiss», Германия), оснащенные цифровыми камерами высокого разрешения, которые подключены к ПК с дисплеями диагональю более 20 дюймов, что позволяет всем обучающимся наблюдать в режиме реального времени изображение с любого микроскопа, установленного в лаборатории.

В лаборатории имеется микроскоп стереоскопический для лабораторных исследований Stemi 508, который используют для исследования объектов при небольшом увеличении, как правило, до $100\times$, а также для работы с мелкими деталями благодаря большой глубине фокуса, что дает возможности формирования трехмерного изображения при наблюдении через окуляры.

В лаборатории имеется сканирующий электронный микроскопом TESCAN MIRA LMU, оснащенный автоэмиссионным катодом Шоттки высокой яркости для получения изображений высокого разрешения, высокой контрастности, с низким уровнем шумов. Пространственное разрешение данного сканирующего электронного микроскопа составляет 1,2 нм при 30 кВ. Кроме того, на микроскопе установлены детекторы, такие как, SE-детектор — используется для получения изображений топографического контраста и обеспечивает разрешение 1,2 нм при 30 кВ; R-BSE- используется для получения изображений композиционного контраста с разрешением по атомному номеру 0,1Z и R-STEM-детектор — используется для изучения тонких образцов в просвечивающем режиме.

Для приготовления полутонких и ультратонких срезов в лаборатории установлен ультрамикротом EM UC7 с LED-осветителем, а также найфмейкер

(knifemaker) — прибор для приготовления стеклянных ножей Leica EM KMR3, необходимый для получения таких срезов.

Сотрудники Оренбургского государственного медицинского университета вместе с обучающимися **Центра выявления и поддержки одаренных детей «Гагарин» ведут активную работу по развитию научно-исследовательской и проектной деятельности среди обучающихся центра, реализуя ряд проектов, среди которых:** «Структурно-функциональная оценка влияния окситоцина на репаративные процессы в роговице (экспериментально-гистологическое исследование)» (научные руководители — заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный работник высшей школы РФ, профессор Александр Абрамович Стадников, врач-офтальмолог Оренбургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ Олейник Дмитрий Вячеславович) и «Морфо-функциональные механизмы регуляции репродуктивной активности мелких млекопитающих, обитающих в антропогенно измененных экосистемах» (научные руководители: Заслуженный работник высшей школы РФ, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Министерства здравоохранения РФ Шевлюк Николай Николаевич, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Министерства здравоохранения РФ Блинова Елена Владиславовна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Министерства здравоохранения Рыскулов Марат Фирдатович).

Форма занятий с учащимися как групповая, так и индивидуальная. Последняя, как правило, направлена на подготовку победителей олимпиад различного уровня.

Спектр научно-исследовательских работ для обучающихся широк и включает не только возможность изучения объектов исследования под микроскопом, но и непосредственное участие в пробоподготовке на всех ее этапах. Так обучающиеся под строгим контролем сотрудника лаборатории при выполнении научной работы имеют возможность освоить работу за микротомом (Accu-cut SRM Sacura, Япония) и научиться изготавливать гистологические срезы.

Обучающиеся центра совместно с преподавателями Оренбургского государственного медицинского университета, изучая влияние антропогенных факторов урбанизированных территорий на биологию размножения мелких млекопитающих показали, что в ходе эволюционного развития у животных сформировалась система компенсаторных механизмов, направленных на нивелирование негативных воздействий и позволяющая в условиях антропогенной трансформации ландшафтов успешно реализовывать репродуктивную стратегию и поддерживать оптимальный уровень численности. Установленные факты свидетельствуют также о том, что органы репродуктивной системы исследованных животных на большинстве городских территорий функционируют в максимально напряженном режиме.

Напряженный режим функционирования репродуктивной системы может послужить причиной нарушения репродуктивного потенциала популяций, приводящей к уменьшению численности популяций и к снижению биологического разнообразия в урбанизированных территориях.

Обучающиеся центра под руководством заведующего кафедрой стоматологии и челюстно-лицевой хирургии профессора А.А. Матчина и старшего преподавателя кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Евгения Васильевича Носова с помощью сканирующего электронного микроскопа TESCAN MIRA LMU исследовали вопросы биосовместимости оригинального наноструктурированного титанового импланта для целей стоматологии. В результате исследования были получены оригинальные препараты нижней челюсти экспериментальных животных, показывающие отсутствие отторжения используемого импланта и биосовместимость наноструктурированных титановых имплантов с костной и соединительной тканью.

Результаты вышеуказанных исследований доложены на научных форумах различного уровня (международных, всероссийских) и опубликованы в авторитетных отечественных научных изданиях, в том числе и в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Заключение

Современное техническое оснащение и научно-методическое сопровождение лаборатории, ориентированное на работу с обучающимися, обладающими повышенной мотивацией к учебной деятельности, способствует формированию интереса к научно-исследовательской работе, позволяет еще на этапах школьного обучения выявлять интеллектуальный потенциал обучающихся, необходимый для научной работы и показать перспективы учащихся и возможной последующей исследовательской деятельности. Взаимодействие Оренбургского государственного медицинского университета с центром «Гагарин» преследуют как цели развития способностей учащихся, так и возможность научно-исследовательской работы сотрудников Оренбургского государственного медицинского университета на современном научном оборудовании. Предварительные итоги взаимодействия Оренбургского медицинского университета с центром «Гагарин» свидетельствуют об обоюдной полезности совместной работы. Целесообразно дальнейшее продолжение подобной работы.

Литература

1. Грушецкая, И. Н. Особенности профессионального самоопределения одаренных школьников — участников программ образовательного центра «Сириус» / И. Н. Грушецкая, О. С. Щербинина. — Текст : непосредственный // Казанский педагогический журнал. — 2019. — № 5. — С. 1–5.
2. Захарова, Ж. А. Особенности социально-педагогической работы с одаренными школьниками в условиях современных образовательных организаций / Ж. А. Захарова, И. Н. Грушецкая, О. С. Щербинина. — Текст : непосредственный // Science for Education Today. — 2019. — Т. 9, № 1. — С. 27–42.

3. Козик, С. В. Проектное обучение как метод профессионального самоопределения обучающихся (на примере деятельности образовательного центра «Сириус») / С. В. Козик, М. А. Зенкин. — Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета технологии и дизайна. Серия 3: Экономические, гуманитарные и общественные науки. — 2018. — № 2. — С. 112–115.
4. Особенности преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» студентам педиатрического факультета на современном этапе / А. А. Стадников, Н. Н. Шевлюк, Е. В. Блинова [и др.]. — Текст : непосредственный // Альманах молодой науки. — 2020. — № 1(36). — С. 7–10.
5. Особенности организация самостоятельной работы на педиатрическом факультете при освоении дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» / А. А. Стадников, Н. Н. Шевлюк, Е. В. Блинова [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — Т. 156, № 6. — С. 121–122.
6. Хайруллина, Э. Р. Современные педагогические технологии / Э. Р. Хайруллина, Ф. М. Галимов. — Текст : непосредственный // Педагогический журнал. — 2020. — Т. 10, № 4-1. — С. 259-271.
7. Хоменко, Ю. А. Инновационная образовательная среда как средство повышения качества образования / Ю. А. Хоменко. — Текст : непосредственный // Информационно-коммуникационные технологии в педагогическом образовании. — 2019. — № 1(58). — С. 164–166.
8. Шевлюк, Н. Н. Преподавание дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» с применением дистанционных образовательных технологий на педиатрическом факультете / Н. Н. Шевлюк, Е. В. Блинова, А. А. Стадников. — Текст : непосредственный // Медицинское образование. Пути повышения качества : сборник статей III Всероссийской научно-педагогической конференции с международным участием, Оренбург, 27-28 апр. 2021 года ; Оренбургский гос. мед. ун-т. — Оренбург, 2021. — С. 84–85.
9. Шевлюк, Н. Н. Состояние, проблемы и перспективы использования цифровых информационных технологий в образовательном процессе на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского вуза / Н. Н. Шевлюк, А. А. Стадников, Е. В. Блинова. — Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. — 2022. — Т. 23, № 1(109). — С. 196–199.
10. Особенности преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» студентам стоматологического факультета на современном уровне / Н. Н. Шевлюк, А. А. Стадников, Е. В. Блинова [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 244.
11. Организация предметной олимпиады по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» на факультете иностранных студентов / Н. Н. Шевлюк, А. А. Стадников, Е. В. Блинова [и др.]. — Текст : непосредственный // Однораловские морфологические чтения : сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием, Воронеж, 19-20 дек. 2019 года. — Воронеж, 2019. — С. 259–261.

Блинова Елена Владиславовна (контактное лицо) — к.б.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»; 460014, г. Оренбург, ул. М. Горького 45; телефон: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 206); e-mail: k_histology@orgma.ru

И.Г.Стельникова, Т.Р.Бардинская, А.А.Курникова
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Нижний Новгород

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ К РАЗЛИЧНЫМ ФОРМАМ ОБУЧЕНИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

В статье представлены итоги анонимного анкетирования иностранных студентов, обучающихся на английском языке в аспекте трудностей, возникающих при столкновении с новыми условиями обучения и жизни. Рассмотрены как общие проблемы образовательного процесса, так и частные вопросы конкретного университета.

***Ключевые слова:** адаптация иностранных студентов, образовательная среда, проблемы адаптации, условия успешности адаптации*

I.G.Stelnikova, T.R.Bardinskaya, A.A.Kurnikova
FSBEI HE PRMU MOH Russia (Nizhniy Novgorod)

PECULIARITIES OF ADAPTATION OF FOREIGN STUDENTS TO DIFFERENT KINDS OF EDUCATION IN PRIVOLZHISKY RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

The article presents the results of an anonymous survey of foreign students studying in English in the aspect of difficulties encountered when faced with new learning and living conditions. Both general problems of the educational process and particular issues of PIMU are considered.

***Key words:** adaptation of foreign students, educational medium, adaptation problems, requirements of success of adaptation*

Введение

Интернационализация современного высшего образования актуализирует проблему адаптации иностранных студентов к условиям высшего учебного заведения в незнакомой стране и предполагает поиск и развитие путей успешной коммуникации в академической, социально-бытовой и культурной сферах.

Эффективность процесса обучения иностранных граждан в российских медицинских вузах может определять только хорошая стратегия. Современная стратегия развития процесса обучения иностранных студентов в медицинских вузах предполагает наличие многих факторов (кадровый потенциал (профессорско-преподавательский состав), способный эффективно работать с иностранными студентами, профессиональная ориентация иностранных студентов, активизация процесса социализации иностранных студентов, обеспечение процесса обучения современной материально-технической базой) [1–4]. С 2020 года добавилась необходимость формирования у обучающихся навыков работы в новых эпидемиологических условиях при изменившихся типах взаимодействия с педагогами — полным и частичным применением дистанционных технологий.

Цель исследования

Определить факторы и условия, влияющие на эффективность образовательного процесса иностранных студентов для дальнейшего совершенствования учебного процесса.

Материал и методы

Было проведено выборочное анкетирование 200 студентов первого-пятого курсов лечебного и стоматологического факультетов ПИМУ, обучающихся на английском языке. Опрос происходил дистанционно с использованием Google-формы. Анкета была подготовлена авторами исследования, включала 15 вопросов, позволяющих определить проблемы социально-коммуникативного и адаптационно-психологического характера, предлагалось высказать мнение о выраженности и специфичности трудностей, возникающих в новой среде проживания и учебы.

Результаты и обсуждение

Анализ анкет показал, что выбор университета связан с предоставлением возможности обучения на английском языке (92 %), который хорошо знаком студентам стран Ближнего Востока, а в Индии является вторым государственным языком. 60 % респондентов ответили, что здесь можно получить качественное образование, 50 % отметили невысокую стоимость обучения, 30 % выделили географически удобное положение вуза, хорошие условия учёбы, реклама практически не повлияла на выбор.

70 % студентов отметили наличие проблем разного характера, сформировавшихся после приезда в Россию, некоторые вопросы остаются нерешенными даже у студентов пятого курса. Эффективность процесса адаптации зависит от агентов социализации, типа личности студента, этносоциального соответствия российской социокультурной среде. Однако приспособления может не происходить у достаточно большой доли иностранных студентов (20 %). Условно можно разделить все ситуации, способные вызвать культурный шок и психологическую нестабильность, на учебные и семейно-бытовые. Первая группа неизбежна при подготовке как иноязычных, так и русскоязычных специалистов. Вторая группа является специфичной и выражено отличается в связи с необходимостью языковой адаптации, финансово-экономической адаптации и социокультурной адаптации иностранных студентов. 60 % респондентов первого года обучения указали на бытовые условия, 50 % — на климатические.

Учебно-познавательные проблемы определяются, в первую очередь, с недостаточной языковой подготовкой (пониженные навыки устной и письменной речи на английском языке). Остальные затруднения обусловлены особенностями организации учебного процесса, требованиями к уровню овладения знаниями, системы контроля навыков, значительным объемом самостоятельной работы. Это совпадает с проблемами студентов, обучающихся на «родном» языке: около 60 % отечественных студентов на первом курсе отмечают возникновение трудностей при переходе от жестко регламентированной системы обучения в школе к другим формам и методам усвоения знаний в вузе [5].

Качество жизни иностранца на протяжении всего периода проживания и обучения в России во многом определяется тем, насколько хорошо он владеет русским языком. Более 80 % обучающихся отмечают, что трудности связаны именно с незнанием русского языка. Лингвистическая адаптация может рассматриваться в ас-

пектах этнической дифференциации (студенты как носители государственного языка своей страны), страноведческой дифференциации, региональной дифференциации, аксиологической дифференциации (русский язык как самостоятельная ценность и как необходимое средство приобретения профессии), профессиональной дифференциации [6]. Качественный и количественный состав групп студентов играет в этом немаловажную роль. В основном, каждая группа состоит из 14–15 человек, благодаря чему преподаватель может уделить достаточно внимания каждому студенту. Спорным является вопрос о необходимости и/или возможности формирования групп по национальному или региональному признаку. По мнению самих студентов-иностранцев, эффективность учебного процесса выше в тех случаях, когда группа является интернациональной. Почти 90 % респондентов охарактеризовали отношение в группе как дружественные и нейтральные.

Основными агентами социализации иностранных студентов в медицинском вузе являются преподаватели, на первом месте у которых стоят ценности профессии, а на втором — социокультурные компоненты адаптации студентов в инонациональной среде [6].

Студенты-иностранцы болезненно переживают непонимание, а тем более конфликты с преподавателями. По их мнению, самым идеальным «ускорителем» адаптации является создание атмосферы «добраго дома», где каждый студент-иностранец «нашел бы себя». Однако не всегда этого удается достичь. К сожалению, некоторые преподаватели не хотят вникать в проблемы иностранных студентов из-за отсутствия опыта или свободного времени, субъективно относятся к иностранцам. Около 30 % обратили внимание на предвзятое отношение преподавателей. Довольно часто студенты-иностранцы не совсем понимают лектора и не успевают записывать лекции, так как преподаватели не принимают во внимание особенности студентов-иностранцев, недавно освоивших новый язык. В результате иностранцы упускают важный лекционный материал, а у преподавателя складывается впечатление, что студент плохо учится, в то время как в реальности у него еще не сформирована иноязычная компетенция, что препятствует процессу коммуникации. Согласно образовательному договору, с четвертого курса, учитывая то, что студенты приходят в клинику, где пациенты говорят только на русском языке, обучение иностранных студентов с использованием только английского языка переходит на билингвальное обучение с использованием двух языков: английского и русского. Лекции читаются на английском языке, но и тут есть трудности у каждого второго иностранного студента (50 %), так как английский язык не является для них родным, как правило, они владеют им на бытовом уровне, профессиональный (медицинский) и английский, и русский языки трудны для их восприятия.

В целом, социокультурные проблемы могут выступать тормозом обучения, особый блок сложностей предопределен религиозными, этническими и гендерными различиями.

Важную роль в адаптации играют сотрудники деканата по работе с иностранными студентами. В университете действует система кураторства преподавателя-

ми групп иноязычных студентов, с текущего года работают тьюторы при общежитиях. Существенную помощь и поддержку в освоении новых социальных ролей в процессе приспособления к жизни в России студенты получают от своих земляков. Эту группу людей можно также отнести к агентам социализации [7].

В анкету были внесены вопросы о дистанционной форме обучения, которая была вынужденной мерой в виду особой эпидемиологической ситуации в России и в мире (COVID-19). Почти половина опрошенных студентов отмечают, что они являются уверенными пользователями персональных компьютеров (45 %), 5 % считают свой уровень профессиональным и лишь 4 % имеют только базовые навыки владения. Аналогичные результаты получены на вопрос о работе с базами медицинской информации в сети Интернет. Сама дистанционная форма обучения для 12 % опрошенных студентов является более трудной, чем традиционная. Тем не менее, легко обучаться могли 13 % респондентов, еще 56 % ответили, скорее да, чем нет. 18 % отметили, что им было скорее трудно обучаться, чем легко. Таким образом, одна треть студентов испытывала трудности разного рода при дистанционном обучении. Около половины студентов отметили, что в начале занятий было трудно, а потом они адаптировались. Среди проблем, связанных с обучением, на первом месте находится низкое качество связи Интернета, неумение планировать учебный день, необходимость в хорошей технической оснащённости, в некоторых случаях — отсутствие обратной связи с преподавателем.

Студентами были отмечены следующие трудности дистанционного обучения в сравнении с традиционным: снижение качества знаний (51 % респондентов), трудности в самостоятельном усвоении материала и подготовке к занятиям (56 %), отсутствие возможности задать вопросы преподавателю и обсудить с однокурсниками (39 %), большой объем изучаемого материала и гораздо больший объем заданий (48 %), невозможность все сделать вовремя (27 %), необходимость выполнять все задания по всем предметам (25 %).

Какие инструменты повышают эффективность образовательного процесса, в том числе и дистанционного? По мнению иностранных студентов, это интересная и доступная манера подачи материала, подробное объяснение преподавателем, увеличение количества часов на изучение русского языка, улучшение условий организации учёбы в рамках общежития. 15 % отметили, что им нечего предложить и их все устраивает.

Заключение

Таким образом, результаты анкетирования иностранных студентов медицинского вуза подчеркивают, при выборе вуза приоритетными являются язык обучения и стоимость. Дополнительным положительным фактором является система психологической поддержки, лингвистической и социокультурной адаптации студентов. При разработке учебно-методических материалов необходимо учитывать особенности восприятия учебного процесса студентами разных стран с разным уровнем владения английским языком. Для повышения качества образования на первых курсах необходимо обучать специальной (медицинской) терминологии.

Преподавателям кафедр требуется постоянно совершенствовать свои знания иностранного языка. Для иноязычных студентов следует усилить элементы визуализации на лекциях и практических занятиях как базового цикла, так и клинических дисциплин.

Процесс адаптации иностранных студентов к образовательной среде вуза должен быть комплексным и плановым, учитывать учебно-познавательные и социокультурные проблемы, а также личностные характеристики студентов.

Литература

1. Обучение иностранных граждан в российских учреждениях высшего образования / Д. Д. Гурко, И. Б. Тростянская, Е. Ю. Сема [и др.] ; ред. Ю. Н. Теплова ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. — Москва : Социоцентр, 2019. — 308 с. — SBN 9785950052811. — Текст : непосредственный.
2. Взгляд российских и иностранных студентов на образовательный процесс в медицинском вузе / С. Д. Яворская, Л. Н. Шкуркина, М. Г. Николаева [и др.]. — Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 5. — С. 4.
3. Ван, Ю. Социально-психологическая адаптация иностранных студентов: проблемы исследований в англоязычной литературе / Ю. Ван. — Текст : электронный // Мир науки. — 2018. — Т. 6, № 2. — С. 66 — URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35215327> (дата обращения: 22.0.2022).
4. Ильиченко, А. М. Социально-психологическая адаптация иностранных студентов: процесс, способность, результат / А. М. Ильиченко. — Текст : непосредственный / Молодой ученый. — 2017. — № 139 (5). — С. 396-398.
5. Опыт преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология — гистология полости рта» / О. М. Павлова, О. Г. Ляшко, И. В. Леонтьева, В. Л. Быков. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2015. — № 147(4). — С. 78-81.
6. Фомина, Т. К. Иностранные студенты в медицинском вузе России: интериоризация профессиональных ценностей : специальность 14.00.52 «Социология медицины» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра социолог. наук / Фомина Татьяна Константиновна ; Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2004. — 46 с. — Место защиты : Волгоградский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
7. Кривцова, И. О. Социокультурная адаптация иностранных студентов к образовательной среде российского вуза (на примере Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко) / И. О. Кривцова. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 8-2. — С. 284-288.

Стельникова Ирина Геннадьевна (контактное лицо) — заведующий кафедрой нормальной анатомии ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: i.g.stelnikova@gmail.com

И.П.Степанова, А.С.Каргина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Россия*

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АТРЕЗИЯ

Рассмотрены морфологические и временные параметры фетальной окклюзии в органах и системах органов плода, механизмы адаптации плода в амниотических водах.

Ключевые слова: плод, физиологическая атрезия, фетальная окклюзия, эмбриональный период.

I.P.Stepanova, A.S. Kargina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia

PHYSIOLOGICAL ATRESIA

A comparison of morphological and time parameters in fetal occlusion in the organs of various systems allowed us to substantiate the significance of the mechanisms that makes it possible for the fetus to adapt itself to the amniotic fluid.

Key words: fetus, physiologic atresia, fetal occlusion, embryonic period.

Введение

Физиологическая атрезия или фетальная окклюзия — это разрастание эпителия, закономерно возникающее на определенном этапе эмбриональной жизни в некоторых органах пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем, а также естественных отверстиях головы — глазной щели, наружных носовых отверстиях, наружном слуховом проходе, слезных канальцах, носослезном протоке. При этом трубчатые органы и отверстия временно теряют свой просвет, затем наступает реканализация — восстановление полости органа или открытие отверстия. Нарушение процесса инволюции физиологической атрезии способствует таким порокам как стеноз, атрезия и удвоение трубчатого органа и отверстия. [2, 4]

Рассмотрено влияние ионизирующей радиации на возникновение атрезии. Показано, что повреждающие факторы задерживают или останавливают нормальный ход формирования органов. [5]

Этот факт подтверждает положение, что задержка обратного развития фетальной окклюзии может быть одной из причин врожденной атрезии органов. [2, 3].

Несмотря на то, что эпителиальное склеивание обнаружено более ста лет назад и за эти годы накопилось немало сообщений о физиологической атрезии в разных органах у представителей всех классов позвоночных, этот феномен и его последствия до конца остаются неизученными.

В связи с этим представляет определенный интерес изучение особенностей развития органов плода, задержка или остановка которых на определенной стадии утробной жизни приводит к развитию врожденной патологии. Нарушение процесса инволюции физиологической атрезии — временного закрытия отвер-

стей — способствует таким порокам, как стеноз, атрезия и удвоение трубчатого органа или отверстия. [2, 3]

Рассматривая физиологическую атрезия в эмбриогенезе на основании работ [1] как гистогенетическую рекапитуляцию, то есть повторение этапа, пройденного предками позвоночных животных, мы считаем, что физиологическая атрезия имеет конкретное приспособительное значение для органов развивающегося плода.

Цель исследования

Изучить физиологическую атрезия в эмбриональном периоде животных и человека в различных системах организма.

Материал и методы

Изучено 245 зародышей человека и млекопитающих животных (кошка, собака, белая крыса), разложенных на серии сагиттальных, поперечных, фронтальных срезов (окраска по Бильшовскому-Буке, гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону). Использовано также 120 серий зародышей белой крысы, подвергнутых облучению на 12–14 сутки эмбриогенеза — второй «критический» период в дозе 2,24 Гр.

Возраст зародышей человека и млекопитающих животных датируется в миллиметрах теменно-копчиковой длины (ТКД), у зародышей, плодов и новорожденных белой крысы — в сутках развития.

Результаты и обсуждение

В процессе эмбрионального развития кишечной трубки имеет место интенсивная пролиферация эпителия, наиболее выраженная в пищеводе, 12-перстной кишке, начале тонкой и некоторых отделах толстой кишки, в желчных путях, протоках поджелудочной железы. Возникает временное сужение, а в некоторых местах и полное закрытие протоков или просвета органа. Установлено, что кроме пролиферации эпителия фетальной окклюзии пищевода способствует вакуолизация эпителиального слоя, в 12-перстной кишке отсутствие просвета наиболее четко определяется в месте впадения печеночно-панкреатического, добавочного панкреатического протоков. Временное закрытие просвета 12-перстной кишки в эмбриогенезе, представляя собой гистогенетическую рекапитуляцию такого же процесса у предков позвоночных животных, имеет адаптивное значение для развивающегося зародыша. Окклюзия 12-перстной кишки, равно как и пищевода, препятствует проникновению в кишечную трубку околоплодной жидкости до достижения определенного этапа в гистогенезе 12-перстной кишки и связанных с ней органов. Обратное развитие атрезии 12-перстной кишки приводит к открытию протоков поджелудочной железы, печени и образованию ворсинок, что является морфологическим выражением нового функционального состояния кишки, ее готовности к началу пищеварения [1, 4, 5].

Фетальная окклюзия в дыхательной системе имеет особое значение. Она ограничивает органы дыхания от внешней среды и играет роль в морфогенезе дыхательной системы. Физиологическая атрезия наблюдается в области наружных носовых отверстий и гортани [2, 3]. Физиологическая атрезия гортани способствует образованию твердого неба. Эпителиальное склеивание в гортани и наружных

носовых отверстиях играет роль в отграничении дыхательных путей зародышей от амниотической жидкости, а также в формировании твердого неба. Таким образом, эпителиальное склеивание в области наружных носовых отверстий, в гортани и пищеводе являются временными структурами, имеющими значение для формообразования неба и становления физиологических функций плода. Фетальная эпителиальная окклюзия закономерно встречается в органах мочевой и половой системы. Для нее характерно постоянство локализации в определенных местах мочеточников, уретры и влагалища.

Так, в органах мочевой системы — уретре — рано возникает и длительно продолжается ее эпителиальное склеивание. Эпителиальная мочеточниковая мембрана располагается в нижней ее части — в месте впадения в мочевой пузырь. Эпителиальная окклюзия влагалища (каудальная часть и нижняя часть, отделяющаяся от мочеполювого синуса) представляет собой солидный эпителиальный тяж, по-видимому, предохраняющий половые пути и брюшную полость плода от попадания в них околоплодных вод [2].

Повреждающие факторы задерживают во времени появление и обратное развитие физиологических атрезий в названных органах. К аномалиям развития почек следует отнести следующие: агенезия, удвоение, гипоплазия, подковообразная почка, гидронефроз. Рентгеновское облучение зародышей на 12–14-е сутки эмбриогенеза вызывает во всех случаях задержку развития влагалища: отстают слияние парамезонефральных протоков, рассасывание их медиальной перегородки, отделение синусной части влагалища от мочеполювого синуса. Исследованная фетальная окклюзия есть проявление адаптации зародыша к конкретным условиям развития. Физиологические атрезии представляют собой временно функционирующие структуры, которые возникают и исчезают в органах пищеварительной, дыхательной, мочеполювой систем на определенных этапах эмбриогенеза. Изучение морфологических и временных параметров физиологической атрезии в разных функциональных системах позволило обосновать значение указанного феномена.

Выводы

1. Фетальная окклюзия способствует приспособлению эмбриона к развитию в окружении амниотической жидкости.
2. Происходящие в органах структурные изменения, рассматриваемые в сопоставлении с процессами морфогенеза и становлением физиологических функций плода, есть выражение морфофизиологических взаимосвязей в онтогенезе.
3. Солидная стадия в развитии органов, квалифицируемая как гистогенетическая рекапитуляция, играет важную роль в формообразовании зародыша.
4. Инволюция эпителиальной окклюзии, сопровождаемая физиологической деструкцией клеток, имеет значение для окончательного формирования органов.

Литература

1. Кнорре, А. Г. Эмбриональный гистогенез : (морфологические очерки) / А. Г. Кнорре ; Акад. мед. наук. — Ленинград : Медицина, 1971. — 431 с. — Текст : непосредственный.
2. Лобко, П. И. Физиологическая атрезия / П. И. Лобко, Р. М. Петрова, Е. Н. Чайка. — Минск : Беларусь, 1983. — 384 с. — Текст : непосредственный.
3. Степанова, И. П. Фетальная окклюзия / И. П. Степанова, П. И. Лобко, А. С. Каргина. — Текст : электронный // Актуальные вопросы морфологии : сборник трудов Международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры анатомии человека ГрГМУ. — Гродно, 2008. — С. 109 — 110. — URL: <https://e-catalog.nlb.by/Record/ВУ-NLB-br0000205567> (дата обращения: 23.09.2022).
4. Lagman, J. Medical Embriology Human Development Normal and Abnormal / J. Lagman. — Baltimore, 1975. — Text : visual.
5. Schumacher, G. H. Embrionale Entwicklung des Mencshen / G. H. Schumacher. — Berlin, 1979. — Text : visual.

Степанова Ирина Петровна (контактное лицо) — зав. кафедрой гистологии цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ, профессор, д.м.н, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской 28, E-mail: stepanova100@yandex.ru, +79107136079

А.Е. Стрижков¹, З.А. Стрижкова¹, В.Н. Николенко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

²ФГБОУ ВО Московский университет им. М.В. Ломоносова

ЗОНА ПРИКРЕПЛЕНИЯ ИЛИ ЭНТЕЗА СВЯЗКИ: ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ СПОРЫ ВОКРУГ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО ОРГАНА

На материале 200 трупов плодов и 10 новорожденных проведено морфологическое исследование связок суставов нижней конечности и эпифизов костей, к которым они прикрепляются. Установлено, что пучки коллагеновых волокон волокнистого хряща пограничных зон являются продолжением фиброзных структур связки. На границе с гиалиновым хрящом эпифизов костей волокнистые элементы теряют организованность, но отмечается четкая гистологическая граница зоны прикрепления и хрящевой закладки кости. Полученные данные опровергают концепцию нового органа «энтеза» и позволяют отнести зону прикрепления к связке — одной из разновидностей соединительнотканного органа.

Ключевые слова: связка сустава, гистогенез, органогенез, плоды, энтеза

A.E. Strizhkov¹, Z.A. Strizhkova¹, V.N. Nikolenko^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

² M.V. Lomonosov First Moscow State University

ZONE OF ATTACHMENT OR ENTHESIS OF THE LIGAMENT: TERMINOLOGICAL DISPUTES AROUND THE CONNECTIVE TISSUE ORGANS

On the material of 200 corpses of fetuses and 10 newborns, a morphological study of the ligaments of the joints of the lower limb and the epiphyses of the bones to which they are attached was carried out. It has been established that bundles of collagen fibers of the fibrocartilage of the border zones are a continuation of the fibrous structures of the ligament. At the border with the hyaline cartilage of the epiphyses of the bones, the fibrous elements lose their organization, but there is a clear histological border between the attachment zone and the cartilaginous anlage of the bone. The data obtained refute the concept of the new organ «enthesis» and allow us to attribute the attachment zone to a ligament — one of the varieties of a connective tissue organ.

Key words: joint ligament, histogenesis, organogenesis, fruits, entheses

Введение

В настоящее время в научном анатомическом сообществе продолжается работа по выработке уточнений и дополнений в действующую номенклатуру. В связи с этим в последние годы в литературе часто появляются сообщения об обнаружении «новых органов» и «новых систем органов», которые ранее не были обозначены в качестве таковых в принятых международных и национальных систематизациях [1, 6, 8]. В этом споре особняком находятся пограничные структуры, расположенные на границе разных органов. Особый интерес представляет пограничная зона у места костной фиксации сухожилий мышц, связок суставов. Этот участок в зарубежной литературе называют «энтеза», при этом многие авторы присвоили ему статус самостоятельного анатомического органа [4, 7]. Выделение подобного «органа» связано с частым поражением этого участка при ревмато-

гической и ортопедической патологии, но не имеет под собой какого-либо значимого морфологического обоснования [5, 9]. В связи с этим нами предпринято исследование строения пограничной зоны суставных связок у костного прикрепления на ранних этапах развития.

Цель исследования

Определение органной принадлежности пограничных участков связок суставов у мест их костной фиксации на стадии органогенеза.

Для достижения поставленной цели решалось ряд задач:

1. Проведение комплексного морфологического исследования связок суставов нижней конечности и пограничных участков эпифизов костей у плодов и новорожденных.
2. Подготовка систематического обзора по строению и развитию органа «энтеза».
3. Подтверждение гипотезы о включении зон костной фиксации связок суставов в состав соединительнотканного органа.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования служили трупы 200 плодов и 10 новорожденных, не имевших патологии опорно-двигательного аппарата. Макромикроскопическое исследование проводилось у нативных и окрашенных (гипосульфитом серебра) препаратов с использованием микроскопов МБС-9 и BW1008-500X. Гистологическое исследование проводилось на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, по Ван-Гизон и по Харту, с использованием микроскопов МБС-15 и Микровизор® μVizo®-103. Результаты морфометрии анализировались методами математической статистики с использованием пакета «Анализ данных» MS Excell.

Результаты и обсуждение

Микроскопическое исследование строения растущих соединительнотканых органов у плодов и новорожденных выявило различия гистологической структуры на протяжении от места начала до места прикрепления, отличающиеся от дефинитивных форм. Определяются участки, отличающиеся от соседних по клеточному составу и архитектонике волокнистых элементов межклеточного вещества. Они настолько разные, что вполне обоснованно говорить о тканевой специфичности этих частей связки. На протяжении каждой связки последовательно определяются пять гистотопографических зоны: проксимальная зона прикрепления, проксимальная зона роста, зона нагружения, дистальная зона роста, дистальная зона прикрепления.

Зона нагружения занимает большую среднюю часть связки. Ее внутреннее строение — типичная плотная оформленная соединительная ткань. Коллагеновые волокна объединяются в пучки нескольких уровней организации. Пучки коллагеновых волокон (ПКВ) первого порядка отделяются друг от друга клетками фибробластического ряда. Именно такой пучок, по мнению ряда авторов, является структурно-функциональной единицей элементов мягкого остова [2]. Несколько ПКВ первого порядка объединяются в пучки второго порядка, разделенные про-

слоями рыхлой соединительной ткани — эндотением. В них проходят одиночные длинные капилляры, реже пре- и посткапилляры, ориентирующиеся вдоль ПКВ. В конце плодного периода у некоторых связок можно встретить ПКВ третьего порядка, разделенные толстыми прослойками эндотения, где выявляются артериолы и вены.

В основе проксимальной и дистальной зон прикрепления связок суставов у плодов — волокнистый хрящ. В зарубежной литературе эти участки называют «энтезами» [3]. Энтезисы — места прикрепления связок, сухожилий и суставных капсул к костям и являются важными структурами для передвижения. У взрослого авторы выделяют два типа энтезов: фиброзные, образующиеся за счет волокон Шарпея в перепончатой кости, и фиброзно-хрящевые, на эндохондральной кости, с прерывистыми линиями цемента на границе между прикреплением и костью [3, 4].

Зоны роста занимают промежуточное положение: они располагаются между зоной нагружения и соответствующими зонами прикрепления. Эти участки характерны для растущих связок, здесь отмечается высокая плотность полиморфных клеточных элементов. ПКВ здесь нет. По нашему мнению, за счет зон роста осуществляется морфогенез как плотной оформленной соединительной ткани, так и волокнистого хряща.

Строение описанных участков связок на протяжении плодного периода меняется.

Концевые участки связок достаточно рано приобретают отличительные морфологические признаки. На 15–16-й неделях в рамках изначально полностью мезенхимного образования наблюдается тканевая дифференциация на концах связки, где на границе с гиалиновым хрящом кости появляются участки волокнистой хрящевой ткани, т.е. формируются зоны прикрепления. Группы хондробластов образуют характерные клеточные столбики, которые разделены хорошо воспринимаемыми традиционными красителями ПКВ первого порядка. Однако для пучков на этом возрастном периоде характерна слабая упаковка. Следует отметить, что зоны прикрепления не содержат кровеносные сосуды. Исключения составляют внутрисуставные связки: связка головки бедренной кости тазобедренного сустава, крестообразные связки коленного сустава. Во второй половине внутриутробного периода у указанных связок обнаруживаются единичные капилляры, соединяющие сосудистые сети связки и эпифизов сочленяющихся костей. Об отсутствии васкуляризации энтезов у взрослых пишут отдельные авторы [3].

Между тремя обособившимися зонами связки: нагружения в центре и двумя прикрепления на концах — имеется протяженный участок, ткань которого напоминает по строению мезенхиму. От соседних частей связки этот участок отличается высокой плотностью полиморфных клеточных элементов и отсутствием оформленных волокнистых структур. Здесь наблюдаются признаки клеточной пролиферации, а так же образования волокнистых элементов для плотной оформленной соединительной ткани зоны нагружения и волокнистого хряща зоны прикрепления. По определению эти части растущих органов являются зонами

роста. Развитие волокнистого хряща у мест костной фиксации, идет за счет клеточных элементов зоны роста связок.

Волокнистый хрящ зоны прикрепления после 25–26-й недели дифференцируется на две гистологически отличающиеся группы: участки организованных и неорганизованных пучков. Первый характеризуется высокой степенью упаковки коллагеновых волокон, структура пучков напоминает таковую центральной части связки. На втором участке пучки «распадаются» на отдельные волокна, которые, тем не менее, ориентируются в одном направлении, представляя геометрическое продолжение пучков предыдущего участка. С возрастом отмечается рост толщины обоих участков зоны прикрепления. Растет протяженность границы между волокнистым и гиалиновым хрящами. Этот рост сопровождается двумя феноменами: во-первых, увеличивается площадь места прикрепления связки к кости; во-вторых, пограничная линия становится сильно извитой, что опять ведет к увеличению площади поверхности соприкосновения органов.

Стадия тканевой дефиниции, наблюдаемая у новорожденных, характеризуется функциональной, а не возрастной зрелостью соединительнотканного органа. Элемент мягкого остова на этой стадии готов к исполнению основной функции — противодействию внешним и внутренним механическим нагрузкам. Главной морфологической особенностью данной стадии является топография структурно-функциональной единицы связки — пучок коллагеновых волокон первого порядка. Каждый зрелый пучок первого порядка на этом этапе развития проходит не прерываясь через связку (транслигаментарно) от проксимальной зоны прикрепления до дистальной. На стадии тканевой дефиниции таких пучков большинство.

Для обеспечения транслигаментарного хода пучков коллагеновых волокон первого порядка существенно меняется структура зоны роста органа. Малодифференцированный участок зоны на стадии тканевой дефиниции истончается, во многих местах его пронизывают пучки первого порядка, идущие из зоны нагружения. Эти пучки далее продолжают в зону прикрепления, где они ограничены уже не фибробластами, а хондробластами. Заканчиваются эти пучки на участке неорганизованных пучков, а формировавшие их коллагеновые волокна распределяются на границе с гиалиновым хрящом закладки костей.

Конструктивная и морфологическая общность фиброзного каркаса среднего отдела и мест костной фиксации позволяет считать зоны прикрепления неотъемлемой частью связки. И нельзя согласиться с авторами, утверждающими, что «энтеза», т.е. зона прикрепления, является самостоятельным органом [3, 4, 7].

Заключение

Зоны костной фиксации (прикрепления) являются частью суставных связок, на что указывают морфологические и морфогенетические признаки. Связки суставов в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к органу [2], и поэтому является самостоятельным соединительнотканым органом.

Литература/References

1. Околоротовой (юкстаоральный) орган Й. Хивица — нераскрытая тайна анатомии XXI века / В. Н. Николенко, И. Н. Чаиркин, Н. В. Чаиркина [и др.]. — Текст : непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 63-67.
2. Стрижков, А. Е. Соединительнотканый орган: морфология, развитие, патология: монография / А. Е. Стрижков, В. Н. Николенко ; Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). — Москва : Издательство Сеченовского Университета, 2022. — 44 с. — ISBN 978-5-89152-087-5. — Текст : непосредственный.
3. Alvarez, A. Enthesopathies / A. Alvarez, T. K. Tiu // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. — 2021. — №18.
4. Benjamin, M. Entheses: tendon and ligament attachment sites / M. Benjamin, D. McGonagle. — doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.00906.x. — Text : electronic // Scand. J. Med. Sci. Sports. — 2009. — Vol.19, № 4. — P. 520-527.
5. Claudepierre, P. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology / P. Claudepierre, M. C. Voisin. — doi: 10.1016/j.jbspin.2004.02.010. — Text : electronic // Joint Bone Spine. — 2005. — Vol.72, № 1. — P. 32-37.
6. Mesentery — a “New” organ / J. C. Coffey, D. Walsh, K. G. Byrnes [et al.]. — doi: 10.1042/ETLS20200006. — Text : electronic // Emerg. Top Life Sci. — 2020. — Vol. 8, № 4 (2). — P. 191-206.
7. Martire, M.V. Upper-Limb Entheses in Healthy Children: A Comprehensive Ultrasound Study / M.V. Martire, P. Collado. — doi: 10.1097/RHU.0000000000001622. — Text : electronic // J. Clin. Rheumatol. — 2021. — Vol. 27 (6S), № 1. — P. S322-S326.
8. Neumann, P. E. Organ or not? prolegomenon to organology / P. E. Neumann. — doi: 10.1002/ca.22848. — Text : electronic // Clin. Anat. — 2017. — Vol. 30, № 3. — P. 288-289.
9. Enthesitis: from pathophysiology to treatment // G. Schett, R. J. Lories, M. A. D’Agostino [et al.]. — doi: 10.1038/nrrheum.2017.188. — Text : electronic // Nat. Rev. Rheumatol. — 2017. — Vol. 21, P. 13 (12). — P. 731-741.

Стрижков Алексей Евгеньевич (контактное лицо) — кандидат мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10. Тел. +7 (495) 629-71-02. E-mail: strizhkov_a_e@staff.sechenov.ru

Е.Д.Сурикова, К.А.Кононова

Кафедра морфологии человека

*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург*

ЗОЛОТОЕ СЕЧЕНИЕ В КРАНИОЛОГИИ, ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ОСТЕОПАТИЧЕСКИХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Понятие здоровье немислимо без нормы, в окружающем нас мире все имеет Золотое Сечение, данная пропорция имеет важное значение для расположения костей черепа и при остеопатической диагностики и лечения пациента.

Ключевые слова: золотое сечение, череп, остеопатия, пивоты.

E.D.Surikova, K.A.Kononova

*Department of Human Morphology, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University,
St. Petersburg*

THE GOLDEN SECTION IN CRANIOLOGY, APPLIED VALUE FOR OSTEOPATHIC DIAGNOSIS AND TREATMENT

The concept of health is unthinkable without the norm, everything in the world around us has a Golden Ratio, this proportion is important for the location of the skull bones and for osteopathic diagnosis and treatment of the patient.

Keywords: Golden ratio, skull, osteopathy, pivots.

Введение

Соотношение числовых величин в математике, называемым “Золотое сечение” имеет большое значение в исследовании проблемы нормы [1]. Знания о «золотом сечении» в строении черепа имеют прикладное значение в разных направлениях: изучение антропологии и связанных с этим понятий, предположениями ученых о происхождении человека и занимаемом им месте в природе) биологии (микробиологии) (найден «закон золотого сечения» в микро- и макро- организмах); пластической хирургии; стоматологии; нейрохирургии (благодаря понятию «Золотого сечения» строятся топографические ориентиры); остеопатии (очень важно при лечении черепа остеопатическими техниками), для понимания нормы и диснормы.

Цель исследования

Определить степень приближенности строения черепа здоровых людей к значению «Золотого сечения», использовать имеющиеся данные для остеопатических диагностики и лечения.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на натурщиках (лицах от 5 месяцев до 65 лет обоого пола, 13 человек). Для краниометрии использовались: штангенциркуль, краниометр, сантиметровая лента, теоретический анализ литературы, математический расчет, с использованием программы Excel, было проведено измерение расстояния между пивотами (пивоты — это изменение плоскости среза, или наложения костей в шве черепа) [2] для измерения использовались следующие пивоты: PFP — punctum

frontoparietalis, или пивот, или лобно-теменная стержневая точка. PCSM — это мышечно-сквамозно-мастоидальный пивот, или мышечно-чешуйчато-сосцевидная стержневая точка, PSS — punctum sphenosquamous (SS) pivot, или сфено-сквамозный пивот, или клиновидно-чешуйчатая стержневая точка, POP — punctum occipitoparietalis, или затылочно-теменной пивот, или стержневая точка [3].

Результаты и обсуждение

Золотое сечение вычисляли по формуле $BI \setminus NB = NI \setminus BI = 1.6$ (B — bregma, I — inion, N — nasion) В результате краниосакральной концепции остеопатии знания о ликвородинамике, о функции 12 пар черепных нервов, их ядер, не всегда зависят от обозначенных соотношений — согласно «Золотому сечению». Младенец, 5 месяцев. От В до I 19 (см) От N до В 10 (см) От N до I 29 (см) Окружность головы 45 (см) $BI \setminus NB = 18/10 = 1,8$ $NI \setminus BI = 28/18 = 1,56 = 1,6$ $1,8 = 1,6 = 1,6$ Ребенок, 5 лет. От В до I 24 (см) От N до В 14 (см) От N до I 38 (см) Окружность головы 55 (см) $BI \setminus NB = 24/14 = 1,71 = 1,7$ $NI \setminus BI = 38/24 = 1,58 = 1,6$ $1,7 = 1,6 = 1,6$ Ребенок, 7 лет. От В до I 24 (см) От N до В 15 (см) От N до I 39 (см) Окружность головы 53 (см) $BI \setminus NB = 24/15 = 1,6$ $NI \setminus BI = 39/24 = 1,63 = 1,6$ $1,6 = 1,6 = 1,6$ Ребенок, 11 лет. От В до I 24 (см) От N до В 15 (см) От N до I 39 (см) Окружность головы 55 (см) $BI \setminus NB = 24/15 = 1,6$ $NI \setminus BI = 39/24 = 1,63 = 1,6$ $1,6 = 1,6 = 1,6$ Юноша, 17 лет. От В до I 23 (см) От N до В 19 (см) От N до I 42 (см) Окружность головы 62 (см) $BI \setminus NB = 23/19 = 1,21 = 1,2$ $NI \setminus BI = 42/23 = 1,83 = 1,8$ $1,2 = 1,8 = 1,6$ Девушка, 19 лет. От В до I 21 (см) От N до В 17 (см) От N до I 38 (см) Окружность головы 57 (см) $BI \setminus NB = 21/17 = 1,24 = 1,2$ $NI \setminus BI = 38/21 = 1,81 = 1,8$ $1,2 = 1,8 = 1,6$ Девушка, 20 лет. От В до I 22 (см) От N до В 14 (см) От N до I 36 (см) Окружность головы 54 (см) $BI \setminus NB = 22/14 = 1,57 = 1,6$ $NI \setminus BI = 36/22 = 1,63 = 1,6$ $1,6 = 1,6 = 1,6$ Девушка, 21 год. От В до I 26 (см) От N до В 16 (см) От N до I 42 (см) Окружность головы 56 (см) $BI \setminus NB = 26/16 = 1,63 = 1,6$ $NI \setminus BI = 42/26 = 1,62 = 1,6$ $1,6 = 1,6 = 1,6$ Женщина, 37 лет. От В до I 21 (см) От N до В 15 (см) От N до I 36 (см) Окружность головы 56 (см) $BI \setminus NB = 21/15 = 1,4$ $NI \setminus BI = 36/21 = 1,71 = 1,7$ $1,4 = 1,7 = 1,6$. Женщина, 38 лет. От В до I 21 (см). От N до В 13 (см). От N до I 34 (см). Окружность головы 54,5 (см). $BI \setminus NB = 21/13 = 1,62 = 1,6$ $NI \setminus BI = 34/21 = 1,62 = 1,6$ $1,6 = 1,6 = 1,6$. Мужчина, 40 лет. От В до I 24 (см) От N до В 13 (см) От N до I 37 (см) Окружность головы 57 (см) $BI \setminus NB = 24/13 = 1,85 = 1,9$ $NI \setminus BI = 37/24 = 1,54 = 1,5$ $1,9 = 1,5 = 1,6$. Мужчина, 40 лет. От В до I 21 (см). От N до В 14 (см) От N до I 35 (см). Окружность головы 58 (см). $BI \setminus NB = 21/14 = 1,5$ $NI \setminus BI = 35/21 = 1,67 = 1,6$ $1,5 = 1,6 = 1,6$. Женщина, 65 лет. От В до I 22 (см). От N до В 14 (см) От N до I 36 (см) Окружность головы 57 (см). $BI \setminus NB = 22/14 = 1,57 = 1,6$ $NI \setminus BI = 36/22 = 1,64 = 1,6$ $1,6 = 1,6 = 1,6$.

Отправным ориентиром паттерна черепа является клиновидно-затылочный синхондроз (synchondrosissphenooccipitalis) [4]. С точки зрения остеопатии это самое важное соединение в черепе человека. Благодаря ему осуществляется передача краниосакрального ритма (КСР) костям черепа, крестцу, мембранам взаимного натяжения.

«Золотое Сечение» — это идеальная пропорция, заложенная для развития всего живого в ДНК, но отсутствие его параметров в черепе не является приговором и причиной дисфункций мозга [5].

Выводы

Опираясь на полученные данные и основываясь на уже изученных материалах о «Золотом сечении» в краниологии, можно сделать вывод о том, что независимо от возраста и пола соотношение размеров было приближено к 1,6 с незначительными отклонениями (например, у юноши 17 лет — 1,8, у женщины 37 лет — 1,7).

Для остеопатии эти значения важны в наблюдении за изменением показателей в процессе лечения. Чем ближе к золотому сечению, тем гармоничнее, то есть тем эффективнее лечение.

Литература

1. Воробьев, Н. Н. Числа Фибоначчи / Н. Н. Воробьев. — Москва : Наука, 1984. — 144 с. — Текст : непосредственный.
2. Гайворонский, И. В. Нормальная анатомия человека : учебник / И. В. Гайворонский. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2003. — 567 с. — Текст : непосредственный.
3. Краниология. — Текст : непосредственный / Большая Российская Энциклопедия. — Москва : Большая Российская Энциклопедия, 2010. — Т. 15 Конго-Крещение. — [768 с.].
4. Стилл, Э. Т. Остеопатия — исследование и практика / Э. Т. Стилл. — Москва : Российские исторические книги, 1910. — 91 с. — Текст : непосредственный.
5. Методическое пособие по работам Эриха Блешмидта. — [Б. м.] : Невская типография, 2019. — 189 с. — Текст : непосредственный.

Сурикова Екатерина Дмитриевна (контактное лицо) — студентка Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, esurikova17@gmail.com

Н.Ю. Тимофеева¹, Г.Ю. Стручко², О.Ю. Кострова¹,
И.С. Стоменская¹, Н.В. Бубнова¹, М.Н. Михайлова¹, А.А. Ведерников²

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
г. Чебоксары, Россия

² ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола, Россия

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ СЕЛЕНА И ГАЛАВИТА

Онкопатология занимает одну из ведущих причин смертности и заболеваемости населения. Иммунодефицитные состояния и эндокринные нарушения являются одними из основных факторов развития рака. Вопросы профилактики рака являются актуальными на сегодняшний день. Селен и галавит относятся к иммуномодуляторам, обладающим антионкогенными действиями. В данной работе изучена реакция тучных клеток надпочечников крыс-самцов на фоне питьевого приема селена и галавита с последующим однократным введением канцерогена уретана. Обнаружено увеличение количества тучных клеток и их активная дегрануляция при введении селена и галавита на фоне канцерогенеза.

Ключевые слова: тучные клетки, канцерогенез, селен, галавит, надпочечники.

N.Yu. Timofeeva¹, G.Yu. Struchko², O.Yu. Kostrova¹,
I.S. Stomenskaya¹, N.V. Bubnova¹, Mikhailova M.N.¹, A.A. Vedernikov²

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

² Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

ADRENAL MAST CELLS IN EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS IN VIEW OF SELENIUM AND HALAVIT ADMINISTRATION

Oncopathology is one of the leading causes of mortality and morbidity. Immunodeficiency states and endocrine disorders are among the main factors of cancer development. The issues of cancer prevention are relevant today. Selenium and halavit are immunomodulators with anti-oncogenic properties. In this work we studied the response of adrenal mast cells in male rats against the background of drinking cure by selenium and halavit followed by a single injection of the carcinogen urethane. Increase in the number of mast cells and their active degranulation was found during administration of selenium and halavit against the background of carcinogenesis.

Keywords: mast cells, carcinogenesis, selenium, halavit, adrenal glands.

Введение

Проблема онкопатологии является одной из самых актуальных и сложных в медицине не только в России, но и во всем мире. К сожалению, отмечается повышение смертности от рака среди всех возрастных групп людей. На сегодняшний день известно множество причин, способных привести к развитию злокачественных новообразований: вредные факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, нарушение гормонального баланса, стресс, иммунодефицит и др. [1, 2]. Изучение иммунного статуса больных со злокачественными новообразованиями показали, что рост опухоли приводит к изменениям со стороны иммунной и эндокринной систем [2–5]. Накопленные многочисленные исследования свидетельствуют о том, что одним из важных факторов, определяющих высокий риск развития рака, является иммуносупрессия.

Тучные клетки играют важную роль в защите организма от аллергенов, патогенов и паразитов, участвуя в развитии воспаления. В то же время имеются данные об их причастности к патогенезу ряда атопических, аутоиммунных, а также сердечно-сосудистых, онкологических, нервных и других заболеваний. Некоторые из секретируемых ими медиаторов могут способствовать развитию опухолей, стимулируя ангиогенез и злокачественный рост клеток, другие, наоборот, вызывать их апоптоз [6, 7]. На сегодняшний день изучение их роли в развитии новообразований продолжается. Повышенный синтез гормонов надпочечников влияет на активацию тучных клеток [8], которые располагаются по ходу нервных волокон и визуализируются в соединительнотканной капсуле надпочечников. Известно, что различные воздействия на организм провоцируют ответную реакцию тучных клеток в виде их количественного изменения и выброса медиаторов из их гранул. Эти процессы характеризуются разнонаправленным действием и зависят от продолжительности и силы воздействия, а также от возрастных и индивидуальных особенностей организма [5, 9].

Проблемы снижения заболеваемости и смертности от рака во всем мире стали главной задачей здравоохранения. В связи с этим идет активный процесс поиска метода профилактики онкопатологии. Есть работы, посвященные применению иммуномодулирующих препаратов в профилактике и химиотерапии рака. Однако иммуномодуляторы не проявляют прямого противоопухолевого и антиметастатического действия.

Одним из иммуномодуляторов, обладающих способностью усиливать противоопухолевый иммунитет путем повышения и восстановления эффекторного механизма через макрофагальное звено, является натриевая соль аминофталазина или «Галавит». Он нормализует фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток. Кроме того, налаживает антителообразование и повышает их функциональную активность. Препарат также обладает выраженными антиоксидантными свойствами даже в условиях оксидантного стресса путем снижения выработки гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода.

Другим препаратом, предупреждающим возникновение и развитие ряда онкологических заболеваний, является мощный антиоксидант селен. Он входит в состав ряда ферментов, белков, защищает клетки и их мембраны от вредных воздействий, способствует нормальному энергетическому обмену. Недостаточность селена в организме является предрасполагающим фактором многих патологических состояний. Имеется достаточное количество научных работ, свидетельствующих о том, что у онкологических больных даже на начальных стадиях злокачественного новообразования возникают нарушения в окислительно-восстановительных процессах и разбалансировка системы антиоксидантной защиты. Селен относится к тем микроэлементам, которые усиливают иммунную защиту организма человека, так как с его помощью осуществляется синтез иммуноглобулинов, возрастает число хелперов, а число супрессоров понижается [10]. Одна из основ-

ных защитных функций селена связана с его антиоксидантным свойством, а также с регуляцией течения свободных радикальных реакций [11]. Антиканцерогенные эффекты селена связаны с действием селенсодержащих белков, которые синтезируются в клетках с участием механизма инкорпорации селеноцистеина в полипептидную цепь [12]. В литературе обсуждается связь недостатка селена с формированием опухоли. Так, например, по данным некоторых исследований было установлено, что дефицит селена в сыворотке крови в несколько раз увеличивает риск развития рака предстательной железы [13]. Кроме того, известно, что недостаток глутатионпероксидазы и селена повышает риск онкогенеза толстой кишки [13]. Исследования молекулярного механизма действия селена показали неожиданные результаты. Селен блокирует опухолевые клетки в фазе клеточного цикла G1, ингибируя экспрессию генов циклина А, циклина D1, CDC25A, CDK4, PCNA и E2F и индуцируя экспрессию P19, P21, P53, GST, SOD, NQO1, GADD153 и, конечно, каспазы. В дополнение к этому селен вызывает даунрегуляцию таких генов, как OPN, которые в основном отвечают за процесс метастазирования [14].

Цель исследования

Оценить реакцию тучных клеток надпочечников крыс-самцов при введении канцерогена на фоне приема селена и галавита.

Материал и методы

Работа выполнена на 25 крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. Условия содержания и обращение с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, которых используют для научных целей» (2010/63/EU). Крысы были разделены на 4 группы. Первая (n=10) — интактная. Вторая (n=5) — самцы с однократным внутрибрюшинным введением уретана в дозе 1 мг/кг массы тела крысы. Третья (n=5) — животные на фоне приема селена с питьевой водой в дозе 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки в течение 1 месяца с последующим однократным внутрибрюшинным введением уретана в той же дозировке. Четвертая (n=5) — животные на фоне приема галавита с питьевой водой в дозе 10 мкг/кг массы тела крысы в сутки с последующим однократным внутрибрюшинным введением уретана в той же дозировке. Анализ состояния тучных клеток в надпочечниках исследовали через 1 месяц после окончания воздействия канцерогена и сочетанного воздействия двух факторов (селена с канцерогеном и галавита с канцерогеном). Гистологические препараты готовили по общепринятым методикам с последующим окрашиванием толуидиновым синим. Анализ препаратов проводили с помощью микроскопа Микмед-6.

По степени дегрануляции тучные клетки делят на следующие группы: T0 (недегранулированные клетки) — гранулы плотно расположены в цитоплазме, ядро не визуализируется; T1 (слабо дегранулированные) — ядро хорошо просматривается, гранулы располагаются внутри клетки, за пределы цитоплазматической мембраны не выходят; T2 (умеренно дегранулированные) — гранулы частично выходят за пределы неповрежденной цитоплазматической мембраны, ядро не визуализируется; T3 (сильно дегранулированные) — полностью дегранулировавшие

тучные клетки с разорванной цитоплазматической мембраной. Общее количество и различные формы ТК по степени дегрануляции подсчитывали в субкапсульных структурах надпочечников в каждом препарате при увеличении в 400 раз в десяти полях зрения. Высчитывали индекс дегрануляции (ИД) по формуле: $ИД = (A \times 0 + B \times 1 + V \times 2 + Г \times 3) / n$, где А – недегранулированные клетки, В – слабо дегранулированные, В – умеренно дегранулированные, Г – сильно дегранулированные клетки, n – суммарное количество тучных клеток [3]. В качестве статистической величины использовали частоту встречаемости отдельных форм ТК в процентах от их общего количества. Полученный цифровой материал был обработан подсчетом среднего значения выборок и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Данные представлены в виде $M \pm m$, где М – среднее значение, m – стандартное отклонение. Достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента ($p / 0,01$).

Результаты и обсуждение

В ходе эксперимента обнаружено, что однократное внутрибрюшинное введение уретана приводит к уменьшению массы животных по сравнению с нормой в 1,6 раза, в группе сочетанного воздействия канцерогена и галавита – в 1,4 раза. При этом масса крыс под воздействием селена и канцерогена практически не меняется. Наименьшая масса надпочечников выявляется в группе животных, подвергшихся воздействию канцерогена, и составляет $11,7 \pm 0,51$ мг против $15,7 \pm 0,63$ мг у интактных, и практически не меняется в третьей и четвертой группах.

При окраске срезов по методу Унна обнаружено незначительное скопление тучных клеток в надпочечниках интактных крыс преимущественно под капсулой (рис. 1). По степени дегрануляции преобладают недегранулированные (Т0) и сильно дегранулированные (Т3) клетки, составляя 33,4 % и 52 % соответственно (рис. 2). ИД у этой группы животных равняется 1,15.

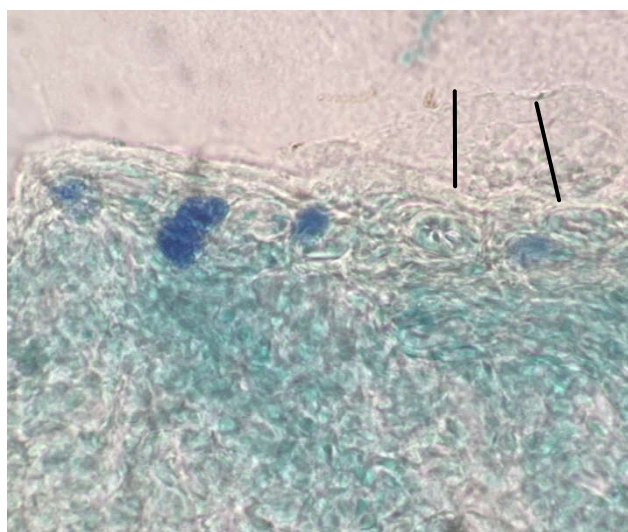


Рис. 1. Надпочечник. Скопление тучных клеток в субкапсульной зоне у интактных крыс. Окраска по Унна. МИКМЕД 6. Ув. 400×

На фоне однократного введения крысам уретана наблюдается уменьшение количества тучных клеток с наличием преимущественно недегранулированных (T0) и слабо дегранулированных (T1) форм – 83,3 % и 16,7 % соответственно (рис. 2). ИД равен 0,25. Вероятно, данные изменения связаны с депрессивным воздействием канцерогена на иммунную систему.

При сочетанном воздействии на организм самцов селена и уретана обнаруживается увеличение общего количества тучных клеток за счет недегранулированных (T0) и сильно дегранулированных (T3) форм, составляя соответственно 23,5 % и 70,6 % (рис. 2). При этом ИД увеличился до 2,56.

При сочетанном воздействии на организм крыс галавита и уретана наблюдается увеличение умеренно дегранулированных тучных клеток (T2), которые составляют 92 % (рис. 2). ИД при этом равен 0,67.

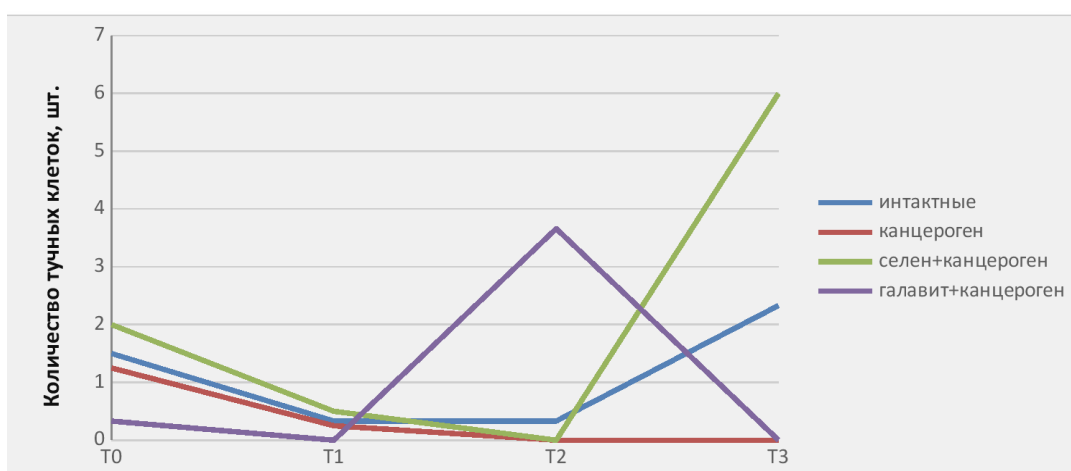


Рис. 2. Популяция тучных клеток по степени дегрануляции при различных видах воздействия

Заключение

Таким образом, нами показано влияние используемых в эксперименте факторов (уретана, сочетанного воздействия уретана и селена, уретана и галавита) на тучноклеточную популяцию надпочечников. Выявленные изменения указывают на участие этих клеток в защитных реакциях организма в ответ на различные виды воздействия. В процессе канцерогенеза нами обнаружено снижение количества тучных клеток в надпочечниках и ИД, что, вероятнее, может указывать на несостоятельность иммунной системы при развитии рака. Увеличение количества этих клеток при введении селена в основном за счет недегранулированных (T0) и сильно дегранулированных (T3) форм и при введении галавита за счет умеренно дегранулированных форм (T2) в условиях экспериментального канцерогенеза, скорее всего, связано с иммуномодулирующим действием препаратов, но разным воздействием на иммунитет. Усиленная дегрануляция является существенным доказательством повышения функциональной активности ТК, что наиболее выражено при введении селена.

Литература

1. Забежинский, М. А. Принципы первичной профилактики рака / М. А. Забежинский. — Текст : непосредственный // Практическая онкология. — 2011. — № 12(2). — С. 57–61.
2. Котёлкина, А. А. Морфофункциональное состояние тканевых структур тимуса при канцерогенезе различной локализации / А. А. Котёлкина. — Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2018. — № 4. — С. 255-259. — URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35552530> (дата обращения: 19.09.2022).
3. Кострова, О. Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке / О. Ю. Кострова. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 3. — С. 321–324.
4. Csaba, G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan / G. Csaba. — Text : visual // Acta Microbiologica et Immunologica. — 2016. — 63 (2) : 139–158.
5. Морфология акцидентальной инволюции тимуса в экспериментальном канцерогенезе / А. А. Котёлкина, Л. М. Меркулова, О. Ю. Кострова, Г. Ю. Стручко. — Текст : непосредственный // Морфологические ведомости. — 2019. — № 27(1). — С. 30-35.
6. Future needs in mast cell biology / G. Varricchi, A. Paulis de, G. Marone, S. J. Galli. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184397>. — Text : electronic // Int J Mol Sci. — 2019 ; 20 (18) : 4397.
7. Carcinogenesis: the cancer cell-mast cellconnection / M. A. Aller, A. Arias, J. I. Arias, J. Arias. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1201-4>. — Text : electronic // Inflamm Res. — 2019. — 68 (2) : 103–116.
8. Мухлынина, Е. А. Изменение состояния системы тучных клеток как адаптация организма к пониженным концентрациям гормонов надпочечников / А. Е. Мухлынина. — Текст : электронный // BioScience Blog: научный биологический блог. — 2009. — URL: <http://shmain.ru> (дата обращения: 19.09.2022).
9. Структура собственного вещества роговицы глаза человека / Н. П. Омеляненко, А. В. Ковалев, М. М. Сморгачев, Е. С. Мишина. — Текст : непосредственный. — Морфология. — 2017. — № 151(3). — С. 93.
10. Скальный, А. В. Биоэлементы в медицине : учебное пособие / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. — Москва : Оникс 21 век ; Мир, 2004. — 272 с. — ISBN 5-329-00930-8; ISBN 5-03-003645-8. — Текст : непосредственный.
11. Синдиреван, А. В. Оценка селенового статуса территории Омской области / А. В. Синдиреван, Н. А. Голубкина. — Текст : непосредственный // Омский научный вестник. — 2011. — № 1. — С. 192.
12. Кудрин, А. В. Микроэлементы в неврологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 303 с. — ISBN 5-9704-0123-4. — Текст : непосредственный.
13. Изучение микроэлементного статуса больных раком молочной железы / М. Н. Тилляшайхов, А. Т. Худайкулов, Е. А. Данилова [и др.]. — Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная онкология. — 2017. — № 2(2) — С. 5–7.
14. El-Bayoumy, K. Molecular chemoprevention by selenium: A genomic approach / K. El-Bayoumy, R. Sinha. — Text : visual // Mutat Res. — 2005 [Epub ahead of print].

Тимофеева Наталья Юрьевна (контактное лицо) — старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015 город Чебоксары, проспект Московский, д. 15, телефон: +7(835)245-56-60, bla11blabla@yandex.ru

М. С.Токарева, Т. Н.Варягина, Е.С. Мишин

*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова,
Санкт-Петербург*

ВЗАИМОСЗВИСИМОСТЬ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ ПОДЪЯЗЫЧНОЙ КОСТИ, ХРЯЩЕЙ ГОРТАНИ, ИХ СОЕДИНЕНИЙ И ТИПОВ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

На скелетированных объектах и натурщиках изучались конституциональные и индивидуальные особенности строения и соединений подъязычной кости и хрящей гортани. Выявлена взаимосвязь особенностей их строения, соединений с типами телосложения.

Ключевые слова: конституция, подъязычная кость, хрящи гортани

M.S.Tokareva, T.N. Varyasina, E.S.Mishin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

MUTUAL DEPENDENCE OF VARIANTS OF THE STRUCTURE OF THE HYOID BONE, LARYNGEAL CARTILAGE, THEIR CONNECTIONS AND BODY TYPES

Constitutional and individual features of the structure and connections of the hyoid bone and laryngeal cartilage were studied on skeletonized objects and sitters. The interrelation of the features of their structure, connections with body types is revealed.

Keywords: constitution, hyoid bone, laryngeal cartilage.

Введение

Познание причин заболеваний и особенностей их клинических проявлений традиционно ставит вопрос «лечение болезни» или «лечение больного». Причинность болезней носит многофакторный характер, а их клиническое проявление часто индивидуально и многомерно (проблема конституция и болезни, в свете концепции клинической антропологии (Корнетов Н.А., 2008). Информация об индивидуальной и конституциональной анатомической изменчивости строения подъязычной кости (ПК) и хрящей гортани — средство, позволяющее, например, связать анатомические различия с обоснованием метода хирургического вмешательства (Николенко В.Н., 2010), в реаниматологии, при проведении анестезиологических мероприятий, в трансплантологии (ПК и хрящи гортани являются объектом трансплантации (Решульский С.С., Виноградов В.В., 2012), в судебно-медицинской экспертизе (идентификация личности по фрагментам органа) (Звягин и соавт., 1995).

Цель исследования

Установить зависимость между вариантами строения и соединений ПК и хрящей гортани (ХГ) и типами телосложения.

Материал и методы

Исследование проведено на скелетированных объектах от трупов лиц, погибших от тупой закрытой травмы шеи, на анатомических препаратах из коллекции кафедр судебной медицины и морфологии человека СЗГМУ им. И.И. Мечникова, препаратах, изготовленных нами, а также лицах мужского и женского пола от 18 до 23 лет. Использована морфометрия частей подъязычной кости и хрящей гор-

тани. величины угла соединения их частей . Произведено измерение величины подгрудинного угла, окружности запястья в самом узком месте (индекс Соловьева). Полученные данные были обработаны статистически с использованием программы Excel.

Результаты и обсуждение

Ширина тела ПК, измеренная по средней линии, зависит от типа телосложения. Она увеличивается от брахиморфного к долихоморфному типу телосложения у мужчин. У женщин максимальные величины ширины тела ПК наблюдаются при мезоморфном типе телосложения. Длина тела ПК максимальна при брахиморфном типе телосложения у лиц обоего пола. Длина больших рогов возрастает от брахиморфного к долихоморфному типу телосложения. Угол соединения их с телом имеет минимальные значения при долихоморфном типе телосложения. Билатеральная асимметрия угла отмечена при всех типах телосложения у лиц обоих полов. Увеличение длины малых рогов ПК характерно при долихоморфном типе телосложения.

Известно, что в типичных случаях ПК подвешена к основанию черепа посредством парных шилоподъязычных связок (ШПС), идущих от малых рогов ПК к шиловидным отросткам височных костей. Симметричное увеличение длины малых рогов ПК характерно для лиц долихоморфного типа телосложения. При длинных малых рогах (от 4 см и более) они образуют в зависимости от возраста, синхондрозы или синостозы с шиловидными отростками височных костей, что не может не сказываться на подвижности соединений. В одном случае обнаружено формирование дартроза. При асимметричном увеличении длины малых рогов ПК на стороне более длинного рога формируются синхондрозы или синостозы с шиловидными отростками височных костей, а на стороне более короткого рога в толще ШПС обнаруживаются (в зависимости от возраста) хрящевые или костные включения. Обнаруженная зависимость может быть объяснена с позиций пренатального онтогенеза: малые рога ПК, шиловидные отростки височных костей и ШПС развиваются из общего зачатка — материала второй (подъязычной) висцеральной дуги. В типичных случаях концы больших рогов ПК соединяются парными щитоподъязычными связками с верхними рогами щитовидного хряща (ЩХ), в толще которых находится маленький зерновидный хрящ. При симметричном значительном увеличении длины рогов ПК и ЩХ формируются сочленения между ними (в этом случае отсутствуют зерновидные хрящи). При асимметричном увеличении длины рогов с одной стороны формируется сочленение между большими рогами ПК и верхними рогами ЩХ, с другой стороны — цепочка сочленений: большие рога ПК сочленяются с зерновидным хрящом, зерновидный хрящ — с верхним рогом ЩХ. В случаях одно- или двухстороннего отсутствия верхних рогов ЩХ в щитоподъязычной связке обнаруживается крупный зерновидный хрящ или несколько (2–3) хрящевых фрагментов. Обнаруженные выросты в виде добавочных рогов на теле и больших рогах ПК делят щитоподъязычную мембрану на несколько связок в которых обнаруживаются хрящевые фрагменты.

Ширина пластинок ЩХ увеличивается от долихоморфного к брахиморфному типу телосложения, а их высота — максимальные значения имеет при долихо-

морфном типе телосложения, причем эти тенденции наиболее выражены у мужчин. Асимметрия малых и больших рогов ПК, пластинок, верхних и нижних рогов ЩХ (размеров, их ориентации к координатным плоскостям) встречается при всех типах телосложения. Различия в длине правого и левого больших рогов подъязычной кости компенсируются разницей в размерах правого и левого зерновидных хрящей, которые образуют суставы с верхними рогами щитовидного хряща. Асимметрия правого и левого верхних рогов щитовидного хряща также компенсируется разницей в размерах правого и левого зерновидных хрящей, которые могут формировать синхондрозы с большими рогами подъязычной кости.

Выводы

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что существует зависимость между соматотипом человека, размерами и формой частей ПК и хрящей гортани, видами соединений между ними, а также их половой диморфизм. Указанная взаимосвязь может отражаться на функциях гортани и иметь значение для проведения медицинских мероприятий (Старостина С.В., 2006), судебно-медицинской экспертизе. Варианты билатеральной асимметрии можно рассматривать как отклонения в развитии второй висцеральной и жаберных дуг в пренатальном онтогенезе, некоторые из них могут возникать в связи с особенностями строения и функционирования мышц диафрагмы рта и мышц глотки. В аспекте антропогенеза формирование приведенных выше соединений костей, кости и хрящей может рассматриваться как регрессивный признак.

Литература

1. Диагностика пола и длины тела человека по фрагментированным костным останкам. Методические рекомендации № 94(267) / В. Н. Звягин, О. В. Самоходская, Н. В. Иванов, М. А. Григорьева. — Москва, 1995. — 123 с. — Текст : непосредственный.
2. Корнетов, Н. А. Концепция клинической антропологии в медицине / Н. А. Корнетов. — Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 1. — С. 7-27.
3. Николенко, В. Н. Конституция субъекта в аспекте индивидуализации технологии стереотаксических операций при хронических стенозах гортани / В. Н. Николенко, С. В. Старостина, О. В. Мареев. — Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 32-36.
4. Решульский, С. С. Применение аутотрансплантата из подъязычной кости при лечении хронических стенозов гортани / С. С. Решульский, В. В. Виноградов. — Текст : непосредственный // Российская оториноларингология. — 2012. — № 1(56). — С. 140-144.
5. Старостина, С. В. Взаимоотношения структурных особенностей гортани и антропометрических характеристик у взрослых / О. В. Мареев, С. В. Старостина. — Текст : непосредственный // Материалы XVII съезда оториноларингологов России : сборник тезисов. Нижний Новгород, 07-09 июня 2006 года. — Нижний Новгород, 2006. — С. 197-198.

Токарева Мария Сергеевна (контактное лицо) — студентка 4 курса ЛФ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 89216565455, marusja3555@mail.ru

Я.Н.Тройнич¹, Ю.А.Чарушина¹, Д.С.Теличко¹, Н.П. Логинова¹,
С.А. Заморина², М.Б. Раев²

¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика. Е.А. Вагнера
Минздрава России, г. Пермь, Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет Пермь,
Россия

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЛИКОДЕЛИНА И КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ ТБГ НА СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ И ПЕЧЕНИ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА

Белки, ассоциированные с беременностью - гликоделин и трофобластический бета-1-гликопротеин (ТБГ), обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом в виде толерантности к аллоантигенам. Целью работы явилось изучение влияния гликоделина и коротких пептидов ТБГ на морфофункциональное состояние селезенки и печени при аллогенной трансплантации суспензии клеток красного костного мозга крысам Wistar в динамике эксперимента *in vivo*. Показано, что внутрибрюшинное введение клеток костного мозга вызвало гиперплазию селезенки с накоплением клеток лимфоидного ряда и макрофагов в функциональных зонах органа. Реакция печени проявилась воспалением и развитием дегенеративных изменений в клетках. Введение по-отдельности гликоделина и коротких пептидов ТБГ на фоне аллогенной трансплантации клеток костного мозга, было однотипным. Их действие проявилось активацией клеток иммунной системы в селезенке, в направлении их пролиферации и дифференцировки, при этом снижая содержание макрофагов. В печени, изучаемая группа белков привела к отмене воспалительного процесса, вызванного действием аллогенного трансплантата, имелось улучшение структуры гепатоцитов и наметилась тенденция к восстановлению органа. В результате белки, ассоциированные с беременностью, подавляют воспалительный процесс, стабилизируют пролиферативные процессы и способствуют развитию адаптационно-приспособительных реакций в ответ на аллогенный трансплантат.

Ключевые слова: аллогенный трансплантат, красный костный мозг, белки беременности, селезенка, печень.

Ya.N.Troynich¹, Yu.A.Charushina¹, D.S. Telichco¹, N.P. Loginova¹, S.A.Zamorina³,
M.B. Rayev³

¹ Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner» Ministry of Health of
Russia, Perm, Russia

² Perm State National Research University Perm, Russia

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF GLYCODELIN AND SHOT TBG PEPTIDES ON THE STATE OF THE SPLEEN AND LIVER IN ALLOGENOUS RED BONE MARROW CELL TRANSPLANTATION

Proteins associated with pregnancy — glycodelin and trophoblastic beta-1-glycoprotein (TBG), have a pronounced immunomodulatory effect in the formation of tolerance to alloantigens. The aim of the work was to study the effect of glycodelin and shot TBG peptides on the morphofunctional state of the spleen and liver during allogeneic transplantation of a suspension of red bone marrow cells to Wistar rats in the dynamics of the experiment *in vivo*. It was shown that intraperitoneal injection of bone marrow

cells in the dynamic experiment caused spleen hyperplasia with the accumulation of lymphoid cells and macrophages in the functional areas of the organ. The reaction of the liver was manifested by inflammation and the development of degenerative changes in the cells. The introduction of glycodelin and shot TBG peptides separately against the background of allogeneic bone marrow transplantation gave the same type of the reaction. Their action was manifested by the activation the immune cells of the spleen, in the direction of their proliferation and differentiation, while reducing the content of macrophages. In the liver, the investigated group of proteins led to the abolition of the inflammatory process caused by the action of the allogeneic transplant. Also an improvement in the structure of hepatocytes was found in the liver that demonstrated tendency to restore the organ. As a result, pregnancy-associated proteins suppressed the inflammatory process, stabilized proliferative processes, and promoted the development of adaptive responses in response to an allogeneic transplant.

Key words: *allogeneic transplant, red bone marrow, pregnancy proteins, spleen, liver.*

Введение

Ключевой проблемой в трансплантологии аллогенных гемопоэтических клеток крови, с целью подавления реакции хозяин против трансплантата (РХПТ), а также трансплантат против хозяина (РТПХ) играет точечное подавление иммунного ответа [1]. Трансплантат способен вызвать побочный токсический эффект, в силу развития иммунного отторжения [2, 3]. Известно, что органы иммунной системы, а также печень играет ключевую роль в реализации иммунной защиты [4]. Учитывая то, что факторами, индуцирующими толерантность, являются белки, ассоциированные с беременностью, то было предложено решить вопрос подавления РХПТ с помощью гликоделина, а также пептидных фрагментов трофобластического бета1-гликопротеина (ТБГ). Иммуномодулирующие эффекты белков, ассоциированных с беременностью, хорошо известны, и затрагивают те аспекты иммунной системы, которые отвечают за толерантность к аллоантигенам [5, 6]. Потенциал гликоделина и пептидных фрагментов ТБГ позволяет рассматривать его как один из ключевых факторов, формирующих иммунную толерантность организма матери к развивающемуся эмбриону [7, 8].

Цель исследования

Изучение влияния коротких пептидных фрагментов ТБГ (YECSE, YQCE, YVCS и YACS) и гликоделина на морфофункциональное состояние селезенки и печени при аллогенной трансплантации суспензии клеток красного костного мозга в эксперименте *in vivo* на крысах линии Wistar.

Материал и методы

В эксперименте задействованы белые крысы самцы линии Wistar (n=80) в возрасте от 2–3 месяцев (m H– 250 г). Животные содержались в условиях вивария ПГНИУ в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами». Выведение животных из эксперимента проводили на 3, 7, 14, 21 и 35 сутки путем декапитации в соответствии с международными правилами проведения работ с экспериментальными животными.

Клетки костного мозга (ККМ) выделяли из эпифизов бедренных костей. Костный канал промывали фиксированным объемом среды RPMI-1640, используя

шприц. Полученную суспензию фильтровали через один слой капроновой сетки. Производили подсчет клеток, и обрабатывали их раствором камптотецина — 50 мкг/мл («Tocris Bioscience», Великобритания) в среде RPMI-1640 в течение 1 часа при температуре 37 °С. Трансплантацию 10^7 клеток в объеме среды 100 мкл производили с помощью шприца внутривенно.

Животных разделили на четыре группы: 1-я (n=20) — внутривенно вводили взвесь ККМ в 100 мкл физиологического раствора внутривенно; 2-я (n=20) — вводили ККМ и коктейль синтетических пептидов ТБГ (YECSE, YQCE, YVCS, YACS, «Рашен пептайд», Россия) в рабочей концентрации 12,5 мг; 3-я группа (n=20), вводили ККМ и гликоделин («MyBioSource», Германия) подкожно в объеме 14 мг/100 мкл физиологического раствора; 4-я группа контроль (n=20) — интактные животные. Введение гликоделина и пептидов ТБГ осуществляли на 1, 5, 9 и 12-е сутки эксперимента.

Гистологическое исследование: Исследовали селезенку и печень. После забора, органы фиксировали в 10 % нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH=7,2), проводку осуществляли в гистологическом процессоре замкнутого типа с вакуумом Leica ASP 300 (Германия). Заливали в парафин «Histomix» фирма Bio Optica (Германия). На микротоме Leica SM 2000R (Leica Microsystems, Германия) готовили серийные срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали: а) гематоксилин-эозином для оценки общей морфологической картины; 2) по Браше — выявление РНК (верификация плазматических клеток). Оценка гистологических препаратов проводили с использованием микроскопов Leica DM2500 и Carl Zeiss LSM 710 и программных пакетов для захвата и анализа изображений Leica Application Suite и Zen 2010.

Иммуногистохимическое исследование: парафиновые срезы селезенки наносили на адгезивные стекла, обработанные полилизинном (Thermo, Великобритания). Иммуногистохимические реакции проводили аппаратным способом с использованием иммуногистохимических автостейнеров Autostainer-360 (Thermo, Великобритания). Для визуализации результатов использовали системы детекции Ultra Vision ONE Detection System HRP Polymer. Препараты инкубировали с хромогеном — DAB Plus Substrate System и докрашивали гематоксилином Майера с заключением в БиоМаунт-среду. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (фирма Labvision, США). Для определения качественного состава клеток селезенки и печени использовали моноклональные антитела (GenTex, США) к: 1) CD68-для идентификации макрофагов, мембранное окрашивание; 2) Ki-67 — для клеток делящихся митозом и, находящихся в разных фазах клеточного цикла (G1- S- и G2). Положительная экспрессия Ki-67 интенсивно выявляется в виде окрашенного в коричневый цвет ядерного субстрата.

Результаты и обсуждение

Введение аллогенного трансплантата (взвесь клеток красного костного мозга).

Морфологические изменения в органах, вызванные введением взвеси клеток красного костного мозга, оценивали в сравнении с группой интактных животных. В результате, в селезенке верифицировали активацию пролиферации и дифферен-

цировки клеток иммунной системы. Начиная с 3 сут. визуально увеличивается объем белой пульпы. В сравнении с группой интактных животных маргинальная зона широкая, краевой синус умеренно расширен и заполнен различными клетками крови. В переартериальной муфте (Т-зависимая зона) клетки лежат плотно, формируя широкие скопления вокруг артерии. На 7-е сут. зоны белой пульпы продолжают заполняться клетками лимфоидного ряда. Эта тенденция прослеживается до конца эксперимента. Лимфоидные узелки крупные, большая их часть активная, в них процессы пролиферации, что оценивали по положительной экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (рис.1).

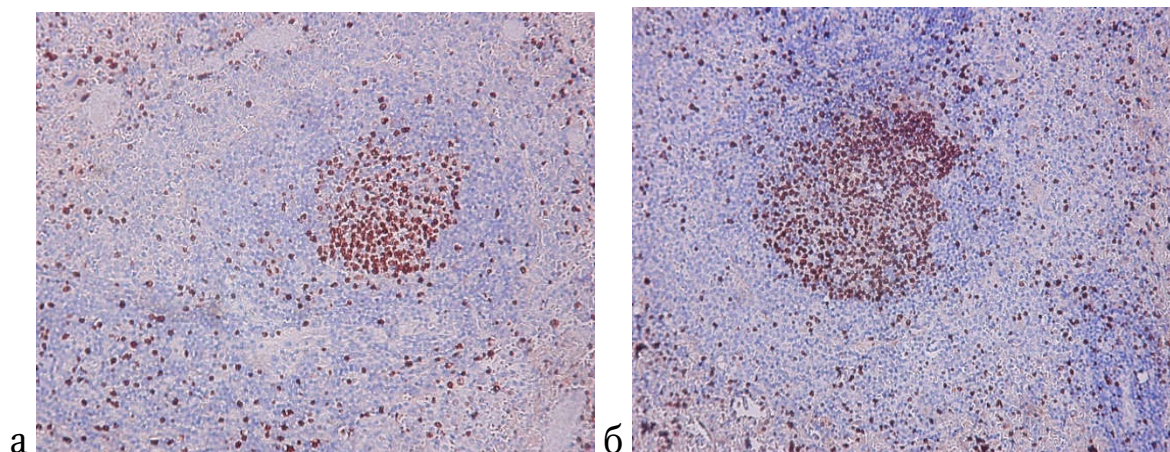


Рис. 1. Экспрессия маркера пролиферации (Ki-67) в белой пульпе селезенки. 21 сутки. Ув. $\times 100$: а) контроль (интактные животные); б) введение аллогенного трансплантата (ККМ)

В венозных синусах красной пульпы признаки умеренного стаза клеток крови. До конца эксперимента (35 сут) зоны белой пульпы остаются крупными и активными. Во всех зонах органа имеется активность макрофагов, что определяли по экспрессии маркера CD68. Количество макрофагов визуально в поле зрения было выше, чем в группе контроля. Лимфоциты верифицируются диффузно или формируют лимфоцитарные муфточки вокруг кисточковых артериол.

В печени, введение взвеси клеток костного мозга у животных на 3 сутки вызвало накопление лейкоцитов в участке триад, стенки междольковых вен спавшиеся, имелось нарушение их целостности. На периферии дольки гепатоциты увеличены в объеме, в их цитоплазме признаками баллонной и гидropической дистрофии. К середине эксперимента (14 сут) эти явления сохранялись. К концу эксперимента (35 сут) на фоне введения аллогенной взвеси клеток ККМ верифицировали некроз гепатоцитов центральной зоны дольки. В дольках имелась очаговая макрофагальная, эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация.

Морфологические эффекты действия гликоделина и коротких пептидов ТБГ.

Большой интерес представляет группа с использованием гликоделина и коротких пептидов ТБГ при введении аллогенной взвеси клеток ККМ. При сравнении морфологических эффектов от применения гликоделина и коротких пептидов ТБГ в исследуемых органах не было выявлено существенных морфологических

отличий. В обеих группах с первых дней эксперимента в сосудах венозного русла красной пульпы верифицировался умеренный стаз клеток крови. Тяжи красной пульпы широкие и переполнены клетками крови. В пределах тяжей диффузно верифицируются макрофаги (CD68). Белая пульпа визуально занимает значительную площадь органа. Все функциональные зоны белой пульпы развиты, богаты клетками и находятся в активном состоянии. Лимфоидные узелки крупные, как и в группе контроля, в них явления пролиферации. В центре узелков скопление позитивно окрашенных Ki-67 лимфоцитов (рис. 2а). В периаартериальной лимфоидной муфте лимфоциты плотно лежат вокруг центральной артерии. В этой зоне между лимфоидными клетками скопления CD 68 позитивных макрофагов. Установлено, что введение белков на 35 сутки привело к существенному снижению макрофагов (CD 68⁺) в маргинальной зоне белой пульпы (рис. 2б).

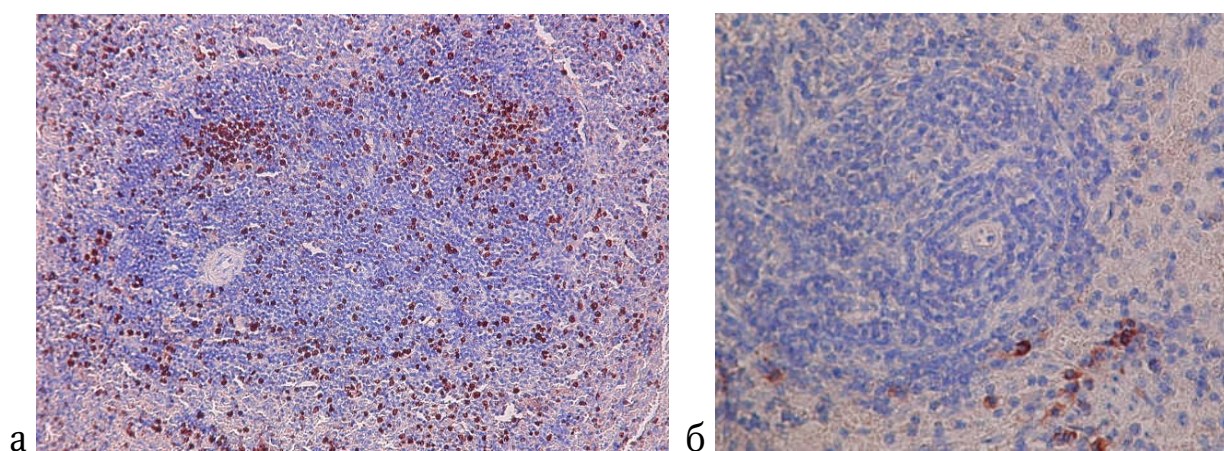


Рис. 2. Селезенка (белая пульпа), 3 группа, 35 сутки: а) экспрессия маркера пролиферации (Ki-67), Ув.∞100; б) экспрессия маркера макрофагов (CD 68). Ув.∞200

Между макрофагами верифицировали скопление плазматических клеток и эозинофилов. До конца эксперимента функциональные зоны белой пульпы продолжают оставаться в активном состоянии, но визуально их размеры становились меньше или не изменялись. На этом фоне повышался дифференцировочный потенциал, что проявилось скоплением в мантийной зоне плазматических клеток. На протяжении всего эксперимента пептиды ТБГ и гликоделин способствовали истощению макрофагов в органе. Количество положительно окрашенных CD 68 макрофагов в белой и красной пульпах визуально было меньше, чем в контрольной группе. Макрофаги (CD 68⁺) единично диффузно присутствовали во всех зонах органа, находились в контактах с клетками лимфоидного ряда.

В печени, при введение белков, на 3 сутки лейкоцитарная инфильтрация проявилась эпизодически. Между дольками в соединительной ткани, единично верифицируется скопление эозинофилов, имелся застой в желчных протоках. Капилляры синусоидного типа сдавлены дистрофически измененными с признаками вакуолизации гепатоцитами (явления баллонной дистрофии). Однако уже на 7 сутки появляются признаки структурного восстановления: желчные протоки в составе триад пус-

тые, эпителий умеренно увеличен в объеме, столбчатый, единичная периваскулярная инфильтрация. С 14 суток и до конца эксперимента в органе верифицировали преимущественно положительную морфологическую динамику. Эпителий жёлчных протоков становился кубическим, центролобулярные синусоидные капилляры имели четкий просвет. Форма и размеры гепатоцитов восстанавливаются до параметров клеток в группе контроля, существенно снижается количество дистрофически измененных клеток. Лейкоцитарных инфильтратов в структуре печени нет. Макрофаги единичны и верифицируются между гепатоцитами по краю дольки печени. В целом, просматривается тенденция к восстановлению.

Заключение

В изучаемых органах на фоне аллогенной трансплантации клеток костного мозга пептиды ТБГ и гликоделин способствуют активации клеток иммунной системы, в направлении их пролиферации и дифференцировки. Существенно снижается содержание макрофагов. К концу исследования в селезенке верифицируется и эозинофильная инфильтрация, что является косвенным положительным признаком реакции на трансплантат. Известно, что эозинофилы обладают исключительными иммунологическими свойствами и способны обеспечивать индукцию ремоделирования ткани при деструкции и нарушении клеточных взаимодействий [9]. В целом, пептиды ТБГ и белок гликоделин стабилизируют пролиферативные процессы и способствуют появлению новой генерации клеток, поддерживающей реакцию организма по отношению к трансплантату. По нашему мнению, гликоделин и пептиды ТБГ, в ответ на аллогенный трансплантат, способны влиять на развитие адаптационно-приспособительных реакций. Очевидно, что для полного понимания этих механизмов необходимо продолжить исследования в рамках изучения иммунореактивных свойств организма на действие гликоделина и пептидов ТБГ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-04055 мк.

Литература

1. Kinetics of lymphocyte reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation: markers of graft-versus-host disease / S. Zinocrer, L. Svitland, R. Dressel, B. Rolstad. — Text : visual // Journal of Leukocyte Biology. — 2011. — V. 90. — P. 177-187.
2. Graft-versus-host disease / J. L. Ferrera, J. E. Levine, P. Reddy, E. Holler. — Text : visual // Lancet. — 2009, 373. — P. 1550-1561.
3. In vivo analyses of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets / A. Beilhack, S. Schulz, J. Baker [et al.]. — Text : visual // Blood. — 2005,106. — P. 1113-1122.
4. Gershwin, M. E. Liver Immunology / M. E. Gershwin, J. M. Vierling, M. P. Manns. — London : Springer NY Heidelberg Dordrecht, 2014. — 471 p. — Text : visual.
5. Dixit, A. Immunomodulatory activity of glycodelin implications in allograft rejection / A. Dixit, B. Balakrishnan, A. A. Karande. — Text : visual // Clin. Exp. Immunol. — 2018. — Vol. 192, no. 2. — pp. 213-223.
6. The role of glycodelin in the regulation of the immune system in the context of developing pregnancy / M. S. Bochkova, S. A. Zamorina, V. P. Timganova [et al.]. — Text : visual // Medical Immunology (Russia). — 2019. — 21 (4) : 603-616.

7. Influence of glycodelin on morphofunctional state of secondary immune organs in experimental model of allogeneic transplantation / N. P. Loginova, Y. N. Troynich, Y. A. Charushina, S. A. Zamorina. — doi: 10.46235/1028-7221-991-IOG. — Text : electronic / / Russian Journal of Immunology. — 2021. — Vol. 24, N. 2. — P. 175-180.
8. Lecture Notes in Networks and Systems / S. A. Zamorina, K. Y. Shardina, V. P. Timganova. — 2022. — T. 342 LNNS. — С. 385-393. — Text : visual.
9. Diny, N. Eosinophils in autoimmune diseases / N. Diny, N. Rose, D. Cinakova. — Text : visual // Front. Immunol. — 27 april 2017.

Логинава Наталья Павловна (контактное лицо) — д.м.н., доцент, зав.кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, ул. Петропавловская, 29, тел. +79024759067, E-mail: natalitsa@yandex.ru

М.С.Туаева, С.А.Ульяновская, О.А.Дианов

Кафедра анатомии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

ФОРМИРОВАНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ РЕБЕНКА С ГИПОФИЗАРНЫМ НАНИЗМОМ

В настоящее время наблюдается высокий рост числа детей с эндокринными заболеваниями, в частности с дефицитом гормона роста. Доказано наличие тесной взаимосвязи между общим состоянием организма и состоянием здоровья полости рта. В данной работе представлены результаты изучения зубочелюстной системы у детей с соматотропной недостаточностью на стоматологическом приеме. Снижение секреции соматотропного гормона приводит к диспропорции структур основания черепа, позднему прорезыванию и смене зубов. Лечение этих детей требует участия ряда специалистов, в том числе и стоматолога. Кроме того, обосновывается необходимость междисциплинарного взаимодействия стоматологов и эндокринологов.

Ключевые слова: *соматотропная недостаточность, гормон роста, зубочелюстная система.*

M.S.Tuaeva, S.A.Ulyanovskaya, O.A.Dianov

Department of Anatomy, Tver State Medical University

FORMATION OF THE DENTAL SYSTEM OF A CHILD WITH HYPOPHYSICAL NANISMS

Currently, there is a high increase in the number of children with endocrine diseases, in particular with growth hormone deficiency. There is a close relationship between the general state of the body and the state of the oral cavity. This paper presents the results of a study of the dentoalveolar system in children with somatotrophic insufficiency at a dental appointment. Decreased secretion of somatotrophic hormone leads to disproportion of the structures of the base of the skull, late eruption and change of teeth. The treatment of such children requires the participation of a number of specialists, including a dentist. In addition, the necessity of interdisciplinary interaction between dentists and endocrinologists is substantiated.

Key words: *somatotropic insufficiency, growth hormone, dentoalveolar system.*

Введение

Гипофизарный нанизм (соматотропная недостаточность) — это заболевание, обусловленное врожденной или приобретенной недостаточностью секреции гормона роста. Различают врожденный и приобретенный дефицит соматотропного гормона. Наиболее распространенная форма — идиопатическая (65-75 %). Однако в последние годы в связи с совершенствованием диагностической техники все чаще появляется возможность выявить истинную природу заболевания. Так, использование методов компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет обнаружить опухоли и дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы и установить у таких больных органический вариант заболевания. При рождении, и в первые месяцы жизни, дети с соматотропной недостаточностью по данным физического развития практически не отличаются

от здоровых детей. Задержка роста становится заметной на втором году жизни, иногда вместе с задержкой развития зубов. Несмотря на низкорослость, пропорции между верхним и нижним сегментами тела сохраняются нормальными. Созревание скелета (по данным определения костного возраста) замедлено, и костный возраст оказывается более чем на 2 года меньше хронологического. Дисфункция гипофиза отрицательно сказывается на росте и развитии длинных костей тела, а также может отрицательно сказаться на развитии верхней и нижней челюсти и прорезывании зубов ребенка [1, 2]. Не до конца изучен механизм действия на черепно-лицевые структуры, считается, что терапия рекомбинантным гормоном роста действует в основном на те черепно-лицевые структуры, где происходит эпифизарное окостенение, в частности мышцелковый отросток нижней челюсти [3]. Соматотропный гормон стимулирует рост альвеолярной кости и влияет на скорость прорезывания постоянных зубов. Гипофункция соматотропного гормона характеризуется уменьшением переднего и заднего отделов основания черепа, недоразвитием челюстей, резкой задержкой смены временных и прорезывания постоянных зубов, нарушение сроков, парности и последовательности прорезывания зубов [4, 5]. Ортодонты, занимающиеся лечением детей с гипофизарным нанизмом, должны учитывать результаты морфологических исследований в данной области.

Цель исследования

Оценить различные антропометрические и морфологические характеристики, зубочелюстной систем детей с гипофизарным нанизмом.

Материал и методы

Было обследовано 39 детей от 7 до 17 лет на базе эндокринологического центра г.Твери. Из них 4 человека с диагнозом синдром Шерешевского-Тернера, 7 человек с конституциональной низкорослостью и 29 человек с диагнозом гипофизарный нанизм. Изготовлены диагностические модели челюстей, проведена морфометрия с использованием методик Н.Г. Снагиной, Pont, Korkhaus. Данные обработаны методами непараметрической статистики с применением программы SPSS, 24,0.

Результаты и обсуждение

Средние значения расстояний, измеренных между точками Pont, на первых премолярах составило 38,0 мм на верхнем зубном ряду и 31,0 мм на нижнем зубном ряду. Расстояние между диагностическими точками на первых постоянных молярах составили: на верхней челюсти 48,0 мм, на нижней челюсти 40,0 мм. Премолярный индекс на верхней челюсти (ВЧ) составил $33,8 \pm 4,31$, молярный индекс — $44,2 \pm 5,68$, на нижней челюсти (НЧ): премолярный индекс $28,4 \pm 6,99$, молярный индекс $34,1 \pm 4,35$.

Результаты изучения длины переднего отрезка зубных дуг по методике G. Korkhaus верхняя челюсть: сумма ширины 4 резцов ВЧ $29,1 \pm 4,09$, длина переднего отрезка $16,2 \pm 2,24$, сумма ширины 4 резцов НЧ $22,4 \pm 2,71$, длина переднего отрезка на нижней челюсти $12,8 \pm 2,04$. При сравнении полученных морфометрических параметров с данными G. Korkhaus были получены статистически значимые различия в размере сумма 4 резцов ВЧ ($p < 0,05$).

Нами были выявлены статистически значимые различия морфометрических параметров челюстей детей между группами с различным диагнозом, критерий Краскела-Уоллеса составил: премолярный индекс ВЧ 7,98 (2) 0,018; молярный индекс ВЧ 7,86 (2) 0,02; на нижней челюсти статистически значимых различий между выборками не выявлено, критерий Краскела-Уоллеса: премолярный индекс НЧ 4,24 (2) 0,12, молярный индекс НЧ 3,49 (2) 0,18.

При сравнении морфометрических параметров моделей челюстей в зависимости от пола были выявлены различия суммы ширины 4 резцов НЧ 7,01 (1) 0,008; молярный индекс НЧ 4,82 (1) 0,028; сумма ширины 12 зубов 4,31 (1) 0,038.

Были обнаружены статистически значимые корреляции в парах: второе измерение роста – период развития $r_s=0,355$ (0,042), второе измерение роста – сумма ширины 4 резцов НЧ $r_s=0,404$ (0,020), второе измерение роста – сумма 12 зубов НЧ $r_s=0,390$ (0,025), второе измерение роста – ширина апикального базиса НЧ $r_s=0,461$ (0,007), второе измерение роста – длительность лечения $r_s=-0,453$ (0,008). Второе измерение массы – период развития $r_s=0,565$ (0,001), второе измерение массы – ширина апикального базиса НЧ $r_s=0,410$ (0,018). Индекс физического развития первое измерение – ширина премоляров $r_s=-0,398$ (0,020), индекс физического развития первое измерение – ширина моляров $r_s=-0,372$ (0,030), индекс физического развития первое измерение – ширина апикального базиса ВЧ $r_s=-0,370$ (0,031).

Заключение

Таким образом, при обследовании детей и изучении диагностических моделей зубных рядов установлены следующие изменения, характерные для пациентов исследуемой группы:

- 1) сужение верхнего и нижнего зубных рядов в области первых премоляров и первых постоянных моляров ($p < 0,05$);
- 2) уменьшение длины переднего отрезка верхней и нижней челюсти ($p < 0,05$);
- 3) наличие зависимости степени сужения челюсти и характера патологии при разных формах низкорослости и зависимости некоторых показателей от пола.

Данное исследование показывает, что нарушения в секреции гормона роста не влияют на величину и форму зубов. Период смены зубов в среднем задерживается на шесть месяцев, наблюдается сужение челюстей.

Литература

1. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation / J. M. Wit, P. E. Clayton, Rogol A. D. [et al.]. — Text : visual // Growth Horm IGF Res. — 2008. -Т. 18, № 2. — С. 89-110.
2. Occlusal characteristics of individuals with growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and Russell-Silver syndrome / N. Hodge, C. A. Evans, K. E. Simmons [et al.]. — Text : visual // J. Dent. Child. (Chic). — 2015. — 82 (3) : 135-40.
3. Rogol, A. D. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents / A. D. Rogol, G. F. Hayden. — Text : visual // J Pediatr. — 2014. — 164 (5 Suppl) : S1-14.

4. Туаева, М. С. Влияние соматотропного гормона на формирование гормона на формирование зубочелюстной систем / М. А. Туаева, С. А. Ульяновская, О. А. Дианов. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2020. — Т. 157, № 2-3. — С. 213.
5. Клинико-морфологические особенности зубочелюстной системы у детей с гипофизарным нанизмом / М. С. Туаева, О. А. Дианов, С. А. Ульяновская, Е. С. Дубровская. — Текст : непосредственный // Инновационные технологии в эндокринологии : сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 22-25 сент. 2021 года. — Москва, 2021. — С. 296.

Туаева Мадина Сергеевна (контактное лицо) — аспирант кафедры анатомии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, medina.tuaeva@mail.ru

С.А.Ульяновская, Д.В.Баженов, В.М.Калиниченко, А.А.Медведева, А.О.Гайдукова, Н.В.Блинова, И.О.Благонравова, А.А. Бибикова, И.Н.Шабанова, А.А.Фалева, Д.В.Фалев

Кафедра анатомии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

ФОРМЫ ВОСПИТАТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ НА МЛАДШИХ КУРСАХ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

В целях улучшения адаптации в новых условиях, осмысления и принятия ответственности за свое профессиональное становление и развитие, на базисных кафедрах проводятся различные мероприятия, которые играют как воспитательную роль, так и мотивируют студентов к изучению дисциплин и помогают заложить основы мировоззрения врача. Это очень важно, поскольку профессиональное воспитание неразрывно связано с общим культурным развитием личности. Подход коллектива кафедры, при котором сочетаются не только обучающие цели, но и воспитательные (разнообразные формы воспитательной работы), позволяет мотивировать студентов к изучению предмета, формирует в них гуманное отношение к людям и учит групповому взаимодействию в коллективе, что очень важно для формирования личности врача. Настоящий преподаватель постоянно воспитывает каждой минутой своего общения со студентами и коллегами, воспитывает своим примером, своим отношением к людям, науке, общественным явлениям и проблемам.

Ключевые слова: *воспитательная работа, экскурсия, конкурс, лекция-конференция.*

S.A.Ulyanovskaya, D.V. Bazhenov, V.M. Kalinichenko, A.A. Medvedeva, A.O.Gaidukova, N.V.Blinova, I.O.Blagonravova, A.A.Bibikova, I. N. Shabanova, A.A.Faleva, D.V.Falev

Department of Anatomy, Tver State Medical University

FORMS OF EDUCATIONAL WORK IN JUNIOR COURSES OF MEDICAL UNIVERSITY

In order to improve adaptation in new conditions, understanding and taking responsibility for one's professional formation and development, various events are held at the basic departments that play both an educational role and motivate students to study disciplines and help lay the foundations of a doctor's worldview. This is very important, since professional education is inextricably linked with the overall cultural development of the individual. The approach of the department staff, which combines not only teaching goals, but also educational (various forms of educational work), allows students to be motivated to study the subject, forms a humane attitude towards people in them and teaches group interaction in a team, which is very important for the formation of a doctor's personality . A real teacher constantly educates with every minute of his communication with students and colleagues, educates by his example, his attitude to people, science, social phenomena and problems.

Key words: *educational work, excursion, competition, lecture-conference.*

Введение

В студенческие годы личностное развитие выпускников школ продолжается, оно усложняется расширением сферы социализации, отрывом от семьи, началом профессиональной подготовки и самостоятельной жизни. В целях улучшения адаптации в новых условиях, осмысления и принятия ответственности за свое профессиональное становление и развитие, на базисных кафедрах проводятся различные мероприятия, которые играют как воспитательную роль, так и мотивируют студентов к изучению дисциплин и помогают заложить основы мировоззрения врача. Это очень важно, поскольку профессиональное воспитание неразрывно связано с общим культурным развитием личности.

Цель исследования

Рассмотреть формы воспитательной работы на младших курсах медицинского вуза на примере кафедры анатомии Тверского ГМУ.

Материал и методы

Проанализированы мероприятия, проведенные на кафедре анатомии Тверского ГМУ, за период 2017–2022 гг.

Результаты и обсуждение

В деятельности педагога представление о разнообразных формах воспитательной работы, умение соотнести их с содержанием, целями, задачами воспитания с учётом возрастных и индивидуально-психологических особенностей обучающихся позволяет педагогу успешно конструировать воспитательный процесс и грамотно организовывать совместное взаимодействие. В литературе нет единого подхода к классификации форм воспитательной работы. Л.В. Байбородова и М.И. Рожков классифицируют формы:

- по количеству участников (индивидуальные, групповые, массовые);
- по субъекту организации (взрослые, дети, в сотрудничестве);
- по результату (информационный обмен, выработка общего решения, общественно значимый продукт);
- по длительности проведения (кратковременные, продолжительные, традиционные).

Разнообразие форм воспитательной работы позволяет выделить их типы, различающиеся между собой по определенным признакам: по целевой направленности, по позиции участников воспитательного процесса и по объективным воспитательным возможностям. Е.В. Титова выделяет три основных типа форм воспитательной работы: воспитательные мероприятия, дела и игры [1–3].

На кафедре анатомии Тверского ГМУ реализуются все три типа воспитательной работы. Рассмотрим на примерах некоторые из них.

Мероприятия — это события, занятия, ситуации в коллективе, организуемые преподавателями или кем-нибудь другим для участников с целью непосредственного воспитательного воздействия на них. При этом студенты занимают как созерцательно-исполнительскую позицию, так и выполняют организаторскую роль. К мероприятиям, проводимым на кафедре анатомии, можно отнести такие фор-

мы работы как: беседы, лекции, научные конференции учащихся, викторины, дискуссии, конкурсы, экскурсии. Ежегодно проводятся конкурсы анатомического рисунка и стихотворения на анатомическую тему, конкурс указок для демонстрации анатомических структур, конкурс масок с анатомическим принтом, конкурс анатомических моделей, проведен конкурс по истории кафедры анатомии. При активном участии студентов СНО кафедры проходят лекции-конференции, викторина «Занимательная морфология», экскурсии в анатомическом музее для школьников [4, 5]. Студенты 1 и 2 курсов подготовились, достойно выступили и получили почетное 2 место в Олимпиаде по морфологии в Новосибирске.



Призеры Олимпиады по морфологии



Команда студентов ТГМУ «Быстрые умы» в Новосибирске (2021г)



Доц. Н.В. Блинова вручает зачетные книжки отличникам по анатомии



Викторина «Занимательная морфология» для школьников

Вторым типом форм воспитательной работы являются дела. Дела – это общая работа, важные события, осуществляемые и организуемые членами коллектива на пользу и радость кому-либо, в том числе и самим себе. Это занятия кружка СНО, выставки, посещение концертов, спектаклей, выставок, участие в акциях милосердия и др. [6,7]. Постоянно студенты члены СНО работают под руководством преподавателей над научными исследованиями, а также реставрируют музейные экспозиции, анатомические муляжи и таблицы в учебных комнатах, участвуют в препарировании изучаемых областей, в выполнении кафедральных и

межкафедральных научных работ. Студенты под руководством кураторов организуют в фойе кафедры выставки рисунков, выставки посвященные увлечениям студентов во внеучебное время, посещают музеи и театры.



Выступление доц. И.О. Благонравовой на заседании кружка СНО кафедры анатомии



Реставрация анатомических моделей и таблиц



Студенты СНО кафедры анатомии на конкурсе Молодой Изобретатель-рационализатор



Экспозиции, посвященные увлечениям студентов 1 курса

Третьим типом воспитательной работы является игра. Игра — это воображаемая или реальная деятельность, организуемая преподавателем в коллективе студентов с четко поставленной целью воспитания и соответствующим ей результатом. На кафедре анатомии успешно реализуются ролевые игры, имитирующие диагностический или лечебный процесс, где требуются конкретные знания анатомии определенных областей тела человека. Выбор форм зависит от направляющей задачи. Игры проводятся как интегрирующие обучающие педагогические технологии при закреплении материала крупных разделов, например, Топография, кровоснабжение и иннервация верхней (нижней) конечности, Ствол головного мозга.

Заключение

Преподаватели кафедры анатомии демонстрируют выраженную устойчивую педагогическую направленность интересов и потребностей; гармоничное умственное, нравственное и эстетическое развитие; педагогическое мастерство; установку на постоянное самосовершенствование; культуру общения, личностную самостоятельность; эрудицию, компетентность и увлеченность работой.

Такой подход коллектива кафедры, при котором сочетаются не только обучающие цели, но и воспитательные (разнообразные формы воспитательной работы), позволяет мотивировать студентов к изучению предмета, формирует в них гуманное отношение к людям и учит групповому взаимодействию в коллективе, что очень важно для формирования личности врача. Настоящий преподаватель постоянно воспитывает каждой минутой своего общения со студентами и коллегами, воспитывает своим примером, своим отношением к людям, науке, общественным явлениям и проблемам.

Литература

1. Апиш, М. Н. Особенности организации разнообразных форм воспитательной работы / М. Н. Апиш, Л. А. Начарова. — Текст : непосредственный // Символ науки: международный научный журнал. — 2016. — № 11-2(23). — С. 86-88.
2. Баженов, Д. В. Современные педагогические технологии, применяемые на морфологических кафедрах / Д. В. Баженов, С. А. Ульяновская, В. Г. Шестакова. — Текст : непосредственный // Инновационные обучающие технологии в медицине : сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Витебск, 02 июня 2017 года. — Витебск, 2017. — С. 3-5.
3. Винниченко, Н. Л. Влияние воспитательного пространства вуза на профессиональное становление будущих специалистов / Н. Л. Винниченко. — Текст : непосредственный // Вестник Томского государственного педагогического университета. — 2010. — № 4(94). — С. 34-38.
4. Роль музея кафедры анатомии Тверского ГМУ / С. А. Ульяновская, Д. В. Баженов, А. А. Бибикина [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — Т. 155, № 2. — С. 287-288.
5. Опыт проведения лекции-конференции на кафедре анатомии / А. А. Медведева, Н. Б. Блинова, С. А. Ульяновская, Д. В. Баженов. — Текст : непосредственный // Морфологические науки и клиническая медицина : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР и ЧАССР, доктора медицинских наук, профессора Валентины Васильевны Амосовой, Чебоксары, 26-27 сент. 2019 года. — Чебоксары, 2019. — С. 47-49.
6. Профессиональное воспитание в преподавании морфологических медицинских дисциплин в формате дистанционного обучения / О. Н. Гуськова, И. А. Лаврентьева, Н. Е. Серова, С. А. Ульяновская. — Текст : непосредственный // Воспитательный процесс в медицинском вузе: теория и практика : сборник научных трудов по материалам IV Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию Ивановской государственной медицинской академии, Иваново, 29-31 янв. 2021 года. — Иваново, 2021. — С. 35-37.
7. Фишбейн, М. Воспитание в вузе: вернуться к истокам интеллигентности / М. Фишбейн. — Текст : непосредственный // Высшее образование в России. — 2007. — № 7. — С. 117-121.

Ульяновская Светлана Александровна (контактное лицо) — д.м.н., доцент, зав.кафедрой анатомии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ulyanovskayas@mail.ru

Л.А. Фомина

Кафедра факультетской терапии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

ПАТОГЕНЕЗ И САНОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ПОЗИЦИЙ СОСТОЯНИЯ КальцийРЕГУЛИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

На основании результатов обследования 115 пациентов язвенной болезнью установлено, что рецидив заболевания протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы, характеризующейся повышением активности паращитовидных желез и относительной недостаточностью С-клеток щитовидной железы, кальциево-фосфорным дисбалансом. Это способствует формированию патогенетических механизмов ulcerogenesis, таких как активация кислото-пептического фактора, снижение выработки защитной слизи, нарушения регионарной микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Функциональные сдвиги в кальцийрегулирующей системе сохраняются в стадии ремиссии язвенной болезни, как вероятное подтверждение генетической предрасположенности в развитии заболевания.

Ключевые слова: язвенная болезнь, кальцитонин, паратгормон, кальций, фосфор, кальцийрегулирующая система, микроциркуляция, секреция желудка.

L.A. Fomina

FSBEI HE Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Department of Faculty Therapy

PATHOGENESIS AND SANOGENESIS OF ULCER DISEASE FROM THE POSITION OF THE STATE OF THE CALCIUM REGULATION SYSTEM

Based on the results of a survey of 115 patients with peptic ulcer, it was found that the recurrence of the disease is accompanied dysfunction of the calciumregulating system, characterized by an increase in the activity of the parathyroid glands and a relative insufficiency of C-cells of the thyroid gland, calcium-phosphorus imbalance. This contributes to the formation of pathogenetic mechanisms of ulcerogenesis, such as activation of the acid-peptic factor, a decrease in the production of protective mucus, disturbances of regional microcirculation.

Functional changes in the calciumregulating system are preserved in the stage of peptic ulcer remission, as a probable confirmation of the genetic predisposition in the development of the disease.

Keywords: peptic ulcer, parathormone, calcitonin, calcium, phosphorus, calcium-regulating system, microcirculation, gastric secretion.

Введение

В течении длительного изучения язвенной болезни (ЯБ) раскрывались новые аспекты этиологии, патогенеза заболевания, предлагались различные теории возникновения и течения данной патологии [1].

Открытие *Helicobacter Pylori* (HP) в конце прошлого века внесло свои коррективы в этиологию ЯБ, были разработаны и внедрены в практику различные схемы эрадикационной антихеликобактерной терапии. [2, 3]. Однако это не привело к существенному снижению заболеваемости этой патологией, возникновению ее осложнений [4, 5]. Применение антибактериальных средств в схемах эрадикаци-

онной антихеликобактерной терапии при лечении ЯБ ставит новые вопросы, связанные с нарастанием резистентности НР к антибактериальным препаратам, что приводит к увеличению длительности терапии и применению нескольких схем эрадикации, развитию дисбиотических нарушений, возникновению аллергических реакций у больных [6, 7, 8].

Это может свидетельствовать, что не все аспекты патогенеза, саногенеза, диагностики и лечения данной патологии достаточно хорошо изучены. В этом плане требует уточнения роль кальцийрегулирующей системы (КРС) в вопросах ulcerогенеза. Известно, что гормоны этой системы оказывают влияние на морфофункциональное состояние гастродуоденальной зоны (ГДЗ), а именно паратгормон усиливает секреторную активность желудка, приводит к снижению процессов репарации и регенерации его слизистой оболочки (СО), вызывая развитие и поддержание эрозивно-язвенных изменений. Кальцитонин, напротив, обладает протективным действием за счет снижения секреции хлористоводородной кислоты и пепсина, нормализации моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта и активации репаративных процессов в СО ГДЗ [9, 10, 11, 12]. Кроме прямого воздействия на морфофункциональное состояние желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) гормоны КРС оказывают и опосредованное влияние за счет изменения кальциево-фосфорного баланса, оказывающего влияние на секреторную и моторную активность желудка, процессы микроциркуляции и репарации [13, 14, 15].

Таким образом, представляется актуальным изучение состояния КРС при ЯБ, что позволит не только раскрыть роль данной регуляторной системы в ulcerогенезе, но и даст возможность разработать направления коррекции выявленных изменений в практике ведения пациентов с ЯБ.

Цель исследования

Выяснить роль КРС, кальциево-фосфорного баланса в патогенезе ЯБ, их взаимосвязь с морфофункциональным состоянием гастродуоденальной зоны.

Материал и методы

Обследовано 57 больных с рецидивом ЯБ (41 мужчина и 16 женщин, средний возраст $34,1 \pm 13,4$ лет), 13 (22,8 %) 67 (26,2 %) из них имели язву желудка, 44 (77,2 %) 189 (73,8 %) — двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также 58 пациентов в стадию стойкой ремиссии ЯБ (16 мужчин и 42 женщины, средний возраст $41,4 \pm 8,44$ лет). Группой сравнения служили 58 здоровых лиц-добровольцев без клинико-anamнестических и эндоскопических признаков патологии ГДЗ.

У всех пациентов в динамике проводилось общеклиническое, эндоскопическое исследования. Состояние кальцийрегулирующей системы оценивали по уровню паратгормона, кальцитонина, кальция и фосфора крови. Изучались базальное и стимулированное кислотообразование желудка методами фракционного зондирования и двухчасовой внутрижелудочной рН-метрии с последующим вычислением доли лиц с гипер-, нормо- и гипосекрецией хлористоводородной кислоты и сопоставлением результатов. О секреции желудка также судили по уровню пепсина и гастромукопротеидов (ГМП) в желудочном соке. Состояние регионарной мик-

роциркуляции определяли при гистологическом изучении биоптатов СО периульцерозной зоны и области рубца с уточнением явлений дистрофии и некроза, характера инфильтрации и репаративных процессов.

При статистической обработке данных использовались параметрические и непараметрические статистические методы с применением пакета программ «Statistica» – версия 6,1 для Windows. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (P) принимался < 0,05.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что рецидив ЯБ сопровождался функциональными изменениями в КРС, характер которых был связан с активностью язвенного процесса.

Острой фазе рецидива заболевания при выраженном болевом и диспепсическом синдромах сопутствовали значимое (P < 0,05) увеличение паратгормона и кальция, снижение фосфора и нормальный уровень (P > 0,1) кальцитонина в крови (табл. 1).

Нарушение соотношения кальцийрегулирующих гормонов, кальциево-фосфорный дисбаланс в острую фазу рецидива ЯБ подтверждали значимо (P < 0,05) сниженный по сравнению со здоровыми лицами показатель кальцитонин-паратиринового индекса (КПИ) и увеличенный – кальциево-фосфорного (Ca/P) коэффициента. Выявлялась четкая связь уровней кальцийрегулирующих гормонов с содержанием кальция и фосфора крови.

Таблица 1

Показатели кальцийрегулирующей системы при рецидиве язвенной болезни

Показатели КРС	Здоровые n=58	Фазы рецидива ЯБ, n=57	
		острая фаза	фаза рубцевания и эпителизации
Паратгормон крови, пмоль/л	13,1±2,69	29,53±4,58 *	14,51±3,23
Кальцитонин крови, пмоль/л	14,78±3,37	15,93±2,89	19,02±3,35 *
КПИ, %	113,44±26,0	56,90±24,85*	129,52±27,75*
Кальций крови, ммоль/л	2,04±0,18	2,33±0,18 *	2,15±0,14 *
Фосфор крови, ммоль/л	1,08±0,1	1,01±0,08 *	1,04±0,09
Ca/P коэффициент, %	188,9±30,21	230,23±38,84 *	204,13±28,8 *

Примечание: * – статистическая значимость различий со здоровыми лицами;
n – количество обследованных.

Нарушение соотношения кальцийрегулирующих гормонов, кальциево-фосфорный дисбаланс в острую фазу рецидива ЯБ подтверждали значимо (P < 0,05) сниженный по сравнению со здоровыми лицами показатель кальцитонин-паратиринового индекса (КПИ) и увеличенный – кальциево-фосфорного (Ca/P) коэффициента. Выявлялась четкая связь уровней кальцийрегулирующих гормонов с содержанием кальция и фосфора крови.

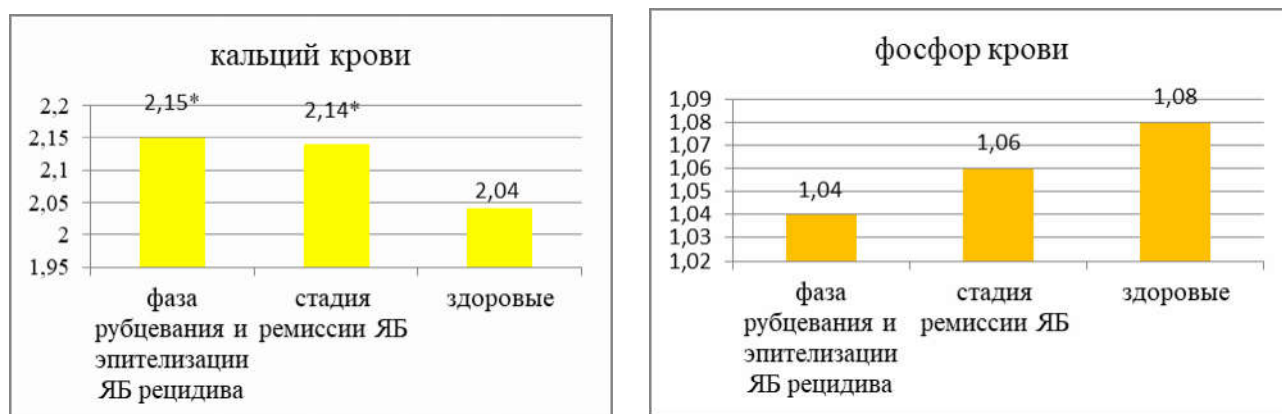
Следует отметить, что при локализации язвы в ДПК и у мужчин выявлялось значимое ($P < 0,05$) повышение паратгормона и кальция, снижение фосфора крови, по сравнению у больных с язвой желудка и у женщин. В молодом возрасте уровни паратгормона, кальцитонина, кальция выше, а фосфора ниже, чем у лиц старше 45 лет.

При рубцевании язвы на фоне воздействия на возможные модифицируемые этиологические факторы и патогенетической терапии отмечалась нормализация паратгормона и значимое ($P < 0,05$) повышение кальцитонина в крови.

Этому сопутствовало снижение кальция и повышение фосфора крови. Однако после рубцевания язвы полной нормализации кальциево-фосфорного баланса не происходило, кальций был значимо ($P < 0,05$) выше, а фосфор крови оставался несколько ($P > 0,1$) ниже значений здоровых лиц. Кальциево-фосфорный коэффициент в эту фазу рецидива снижался, однако не достигал уровня здоровых лиц ($204,13 \pm 28,8 \%$, $P < 0,05$), что подтверждает сохранение кальциево-фосфорного дисбаланса.

Изучение кальциево-фосфорного баланса, как показателя состояния КРС, в период стойкой ремиссии ЯБ показало, что у этих пациентов сохранялся существенно повышенный уровень кальция ($2,14 \pm 0,21$ ммоль/л, $P < 0,05$) и несколько сниженный фосфора крови ($1,06 \pm 0,11$ ммоль/л, $P > 0,1$) по сравнению со здоровыми лицами. Это подтверждалось повышенным значением по сравнению со здоровыми лицами Са/Р коэффициента ($201,9 \pm 31,3 \%$, $P=0,5-0,1$).

Обращает на себя внимание, что при сравнении этих показателей с аналогичным в фазу рубцевания и эпителизации рецидива ЯБ значимых ($P > 0,1$) отличий не выявлено (рис. 1). Это свидетельствует, что кальциевый дисбаланс, сохраняющийся в период стойкой ремиссии, указывает на дисфункцию КРС у пациентов с ЯБ и повышенную готовность рецидива заболевания при повторном воздействии этиологических факторов.



Примечание: * — достоверность различий со здоровыми

Рис. 1. Кальций и фосфор крови в фазу рубцевания и эпителизации и стадию ремиссии ЯБ (ммоль/л)

Изучение наличия у пациентов хеликобактерной инфекции в нашем исследовании показало, что НР-позитивная ЯБ выявлялась у 35 больных (30,4 %) из всех обследованных. Однако большинство пациентов с отсутствием хеликобактерной инфекции составили группу успешно пролеченных в прошлом антихеликобактерными средствами [56 (48,7 %) больных]. И только 24 (20,9 %) обследованных лиц были НР-негативными.

Уточнение состояния кальциево-фосфорного баланса, как основного индикатора функциональной активности КРС, в зависимости от наличия хеликобактерной инфекции показало, что в острую фазу рецидива ЯБ и в стадию ремиссии заболевания повышенный уровень кальция и сниженный фосфора крови отмечался как у НР-позитивных, так и НР-негативных больных ($P > 0,1$).

Полученные данные свидетельствуют, что присутствие хеликобактерной инфекции, являясь одним из значимых этиологических факторов развития и течения ЯБ, не оказывает влияние на состояние кальциево-фосфорного баланса при этом заболевании, подтверждая независимость этих двух механизмов ульцерогенеза.

Выясняя значение сдвигов в КРС в патогенезе ЯБ, было установлено, что увеличению паратгормона и кальция, снижению фосфора и нормальному уровню кальцитонина в острую фазу рецидива заболевания сопутствовало значимое ($P < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами увеличение доли лиц с повышенным и снижение с нормальным уровнем кислотности желудка. Это касалось и базальной, и стимулированной секреции (рис. 2).

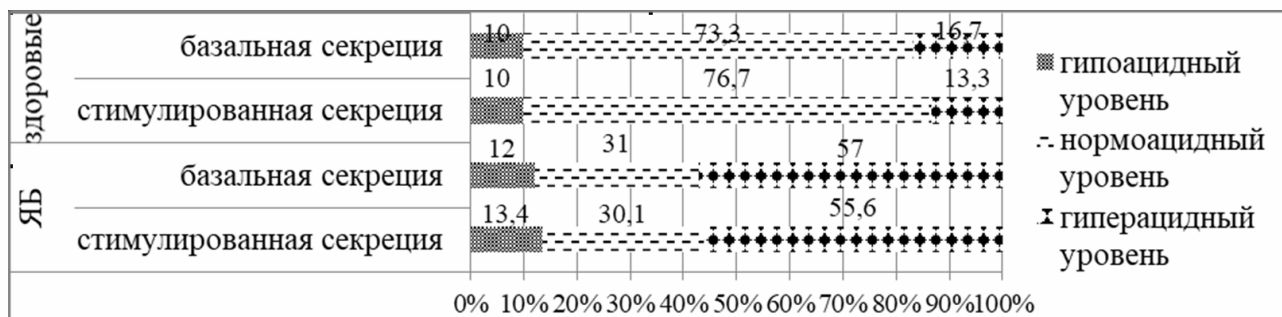


Рис. 2. Распределение больных с рецидивом ЯБ с учетом уровня кислотности (%)

Одновременно наблюдалось (табл. 2) существенное ($P < 0,05$) увеличение пепсина в желудочном соке и снижение содержания в нем ГМП.

Таблица 2

Показатели секреторной функции желудка при рецидиве ЯБ (M ± y)

Показатели секреторной функции желудка	Здоровые, n=30	Острая фаза рецидива ЯБ, n=161	P
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20±12,0	57,95±21,67*	<0,001
ГМП, г/л	0,18±0,06	0,11±0,09*	<0,001

Примечание: * – статистическая значимость различий со здоровыми; n – количество обследованных.

Следует отметить, что, уточняя взаимосвязь секреторной функции желудка с показателями состояния КРС, установлено, что у лиц с повышенной кислотностью желудочного сока наблюдались более высокие значения паратгормона и кальция крови, уровень фосфора был несколько более низким по сравнению у пациентов с нормальным и сниженным уровнем кислотообразования.

Отмечалась прямая корреляционная зависимость содержания пепсина в желудочном соке с уровнем паратгормона ($P < 0,05$) и кальция ($P=0,05-0,1$) и обратная — кальцитонина ($P > 0,1$) и фосфора ($P < 0,05$) крови. Содержание ГМП в желудочном соке находилось в обратной значимой ($P < 0,05$) связи с уровнем паратгормона и кальция и в прямой — кальцитонина ($P > 0,1$) и фосфора ($P < 0,05$) крови. Эти данные могут свидетельствовать о взаимосвязи изменений в КРС при рецидиве ЯБ с нарушениями секреторной функции желудка.

Изменения функциональной активности КРС, секреторной функции желудка при рецидиве ЯБ сопровождались выраженными нарушениями регионарной микроциркуляции в СО ГДЗ. В биоптатах СО периульцерозной зоны они характеризовались расширением и полнокровием микрососудов, особенно венул и капилляров. Артериолы были сужены. В ряде микрососудов определялись агрегация форменных элементов крови и тромбы. Постоянно выявлялся периваскулярный отек тканей за счет плазморрагий и геморрагии, что подтверждает наличие проявлений тромбгеморрагического синдрома в этот период заболевания. В области микроциркуляторных расстройств выявлялись дистрофические и некротические изменения тканей. Возникла воспалительно-клеточная инфильтрация, в которой в начале рецидива болезни преобладали нейтрофилы, а при рубцевании язв — лимфоциты, плазматические клетки и фибробласты.

Результаты исследований позволили обосновать роль КРС как общей реакции организма в патогенезе и саногенезе ЯБ (рис. 3). Подтвердить участие КРС как функционального блока на различных уровнях организма [16].

Повышение паратгормона и кальция, снижение фосфора крови являются важным патогенетическим звеном в формировании основных механизмов ульцерогенеза (кислотно-пептический фактор, регионарная микроциркуляция, процессы репарации в СО ГДЗ). При рубцевании и эпителизации ГДЯ повышение активности С-клеток щитовидной железы, на что указывают нормализация паратгормона и фосфора, снижение кальция и существенное повышение кальцитонина крови, является саногенной реакцией, направленной на устранение основных механизмов ульцерогенеза и рубцевание язв. При этом уровень кальция в крови достаточно четко передает изменения функционального состояния КРС, является критерием выраженности рецидива ЯБ.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности поиска коррекции выявленных функциональных сдвигов в КРС при лечении рецидива ЯБ. При этом возможны воздействия на различные звенья ее нарушений: восстановление гормонального соотношения, ликвидация кальциево-фосфорного дисбаланса.

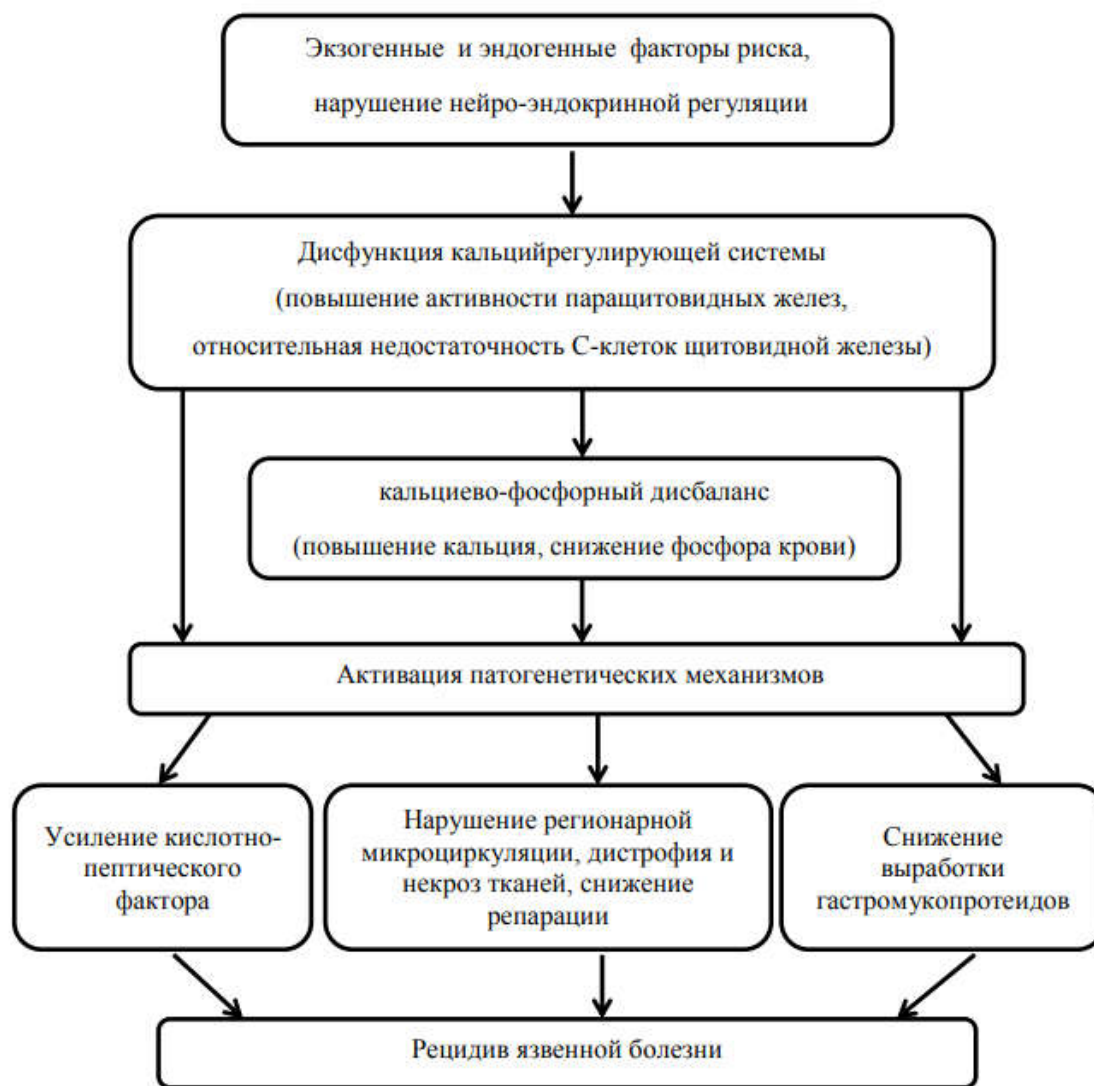


Рис. 3. Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни

Заключение

Рецидив ЯБ сопровождается нарушением функционального состояния КРС, гормоны которой и кальциево-фосфорный баланс оказывают влияние на морфофункциональное состояние желудка и ДПК на клеточной, субклеточном и органном уровнях.

Острая фаза рецидива заболевания протекает на фоне существенного повышения функции паращитовидных желез, относительной недостаточности С-клеток щитовидной железы, увеличения кальция и снижения фосфора крови, способствующих формированию патогенетических механизмов ulcerозного процесса.

Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни. В фазу рубцевания и эпителизации происходит нормализация функции паращитовидных желез, повышение активности С-клеток щитовидной железы, что способствует устранению патогенных механизмов, включению саногенных реакций и ликвидации рецидива болезни. Однако полного восстановления функционального состояния в КРС не происходит, что подтверждает сохраняющееся значимое повышение

кальция крови. Аналогичные изменения отмечаются и в стадию стойкой ремиссии ЯБ, что является маркером повышенной готовности к срыву компенсаторных механизмов и развитию рецидива заболевания.

Кальцийрегулирующая система как функциональный блок имеет важное значение в формировании механизмов адаптации организма при стрессорных воздействиях, а ее состояние должно учитываться при совершенствовании методов профилактики и лечения язвенной болезни.

Литература

1. Чернин, В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки : руководство для врачей / В. В. Чернин. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. — 526 с. — ISBN 978-5-8948-1791-0. — Текст : непосредственный.
2. Ивашкин, В. Т. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз: пособие для врачей / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина. — Москва, 2009. — 24 с. — Текст : непосредственный.
3. Ford, A. C. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / A. C. Ford, D. Forman, R. H. Hunt. — Text : visual // *BMJ*. — 2014. — 348 : 3174.
4. Заболеваемость всего населения России в 2019 году : статистический сборник. Ч. II. / Федеральная служба статистики. — Москва, 2020. — 170 с. — Текст : непосредственный.
5. Вачев, А. Н. Выбор объема операций при сочетании перфорации язвы двенадцатиперстной кишки с другими осложнениями язвенной болезни / А. Н. Вачев, В. К. Корытцев, И. В. Антропов. — Текст : непосредственный // *Хирургия*. — 2013. — № 1. — С. 29-31.
6. Чернин, В. В. Место *Helicobacter pylori* в нормомикробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагитагастродуоденальной зоны, развитии язвенной болезни, гастрита и эзофагита / В. В. Чернин, В. М. Червинец, С. Н. Базлов. — Текст : непосредственный // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — № 2 (126). — С. 79–86.
7. Маев, И. В. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев. — Текст : непосредственный // *Лечащий врач* — 2014. — № 4. — С. 73–78.
8. Минушкин, О. Н. Использование препаратов висмута в лечении гастроэнтерологических больных и эрадикационных схемах с учетом рекомендаций Маастрихт V / О. Н. Минушкин, Т. Б. Топчий, А. М. Чеботарева. — Текст : непосредственный // *Медицинский совет*. — 2017. — № 15. — С. 18–22.
8. Базлов С. Н. Новые аспекты трансэндоскопического лечения рецидива язвенной болезни, ассоциированной с дисбактериозом гастродуоденальной зоны / С. Н. Базлов, В. В. Чернин. — Текст : непосредственный // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — № 2. — С. 87–91.
9. Мосин, В. И. Язвенная болезнь: гормональные аспекты патогенеза / В. И. Мосин. — Ставрополь : СГМУ, 1981. — 181 с. — Текст : непосредственный.
10. Торгашов, М. Н. Некоторые патогенетические механизмы развития стресс-индуцированной патологии / М. Н. Торгашов, В. С. Мякотных. — Текст : непосредственный // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. — 2016. — № 2 (57). — С. 64–74.

11. Daly, I. Effects of calcitonin and paratirin / I. Daly, R. Greenwood, R. Himsworth. — Text : visual // Clin. Endocr. — 2003. — 19 : 397–405.
12. Kisfalvi, I. Effect of calcitonin on bombesin–stimulated gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer / I. Kisfalvi, P. Földvöri, K. Szűcs. — Text : visual // Acta Med, Acad, Sci, Hung. — 1998. — 39 (3–4) : 179–185.
13. Чернин, В. В. Значение кальцийрегулирующей системы в патогенезе экспериментальной язвы желудка у кроликов / В. В. Чернин, Л. А. Фомина, Г. В. Хомулло. — Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 11. — С. 63–66.
14. Фомина, Л. А. Значение кальцийрегулирующей системы в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза при рецидиве язвенной болезни / Л. А. Фомина. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. — 2014. — № 86(2). — С. 13–16.
15. Чернин, В. В. Особенности кальциево-фосфорного баланса и его значение в течении рецидива язвенной болезни / В. В. Чернин, Л. А. Фомина. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. — 2013. — № 85(2). — С. 13–16.
16. Уголев, А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций / А. М. Уголев. — Ленинград : Наука ; Ленинградское отделение, 1985. — 544. — Текст : непосредственный.

Фомина Людмила Артуровна (контактное лицо) — доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ РФ, Ludmifom@mail.ru, 8-9109384452

О.А. Фомкина¹, М.Н. Семина², Т.А. Мельникова¹

¹ ФГБОУ ВО Саратовский Государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского;

² Пензенский государственный университет, медицинский институт

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ I И II ШЕЙНЫХ ПОЗВОНКОВ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

С целью выявления особенностей морфометрических параметров I и II шейного позвонков взрослых людей изучено 62 атланта и 66 осевых позвонков. Обнаружены особенности строения атланта: 1) переднезадний размер в 2 раза меньше ширины позвонка; 2) сагиттальный и поперечный диаметры отверстия имеют близкие значения ($p > 0,05$); 3) периметр поперечных отверстий относится к периметру отверстия позвонка как 1:4. Особенности строения II шейного позвонка: 1) ширина позвонка, поперечный диаметр его тела, а также поперечный диаметр отверстия позвонка в 1,1-1,2 раз превышают длину позвонка, сагиттальный диаметр его тела и поперечного отверстия ($p < 0,01$); 2) сагиттальный диаметр зуба в 1,1 раз больше поперечного; 3) 56 % общей высоты позвонка приходится на тело осевого позвонка, 44 % — на зуб; 4) периметр поперечных отверстий относится к периметру отверстия позвонка как 1:3,5. Поперечные отверстия изученных позвонков не различаются по своему сагиттальному, поперечному диаметру и периметру с правой и левой сторон позвоночного столба.

Ключевые слова: I шейный позвонок, II шейный позвонок, поперечные отверстия, отверстие позвонка.

O.A. Fomkina¹, M.N. Semina², T.A. Melnikova¹

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; ²Penza State University, Penza Medical Institute, Russia

FEATURES OF ANATOMY OF THE CERVICAL VERTEBRAE OF ADULTS I AND II

In order to identify the peculiarities of morphometric parameters of the I and II cervical vertebrae of adults, 62 Atlanteans and 66 axial vertebrae were studied. Features of the structure of the atlant were discovered: 1) anteroposterior size is 2 times smaller than the width of the vertebra; 2) sagittal and transverse diameters of the vertebral opening do not differ ($p > 0.05$); 3) the perimeter of the transverse holes refers to the perimeter of the hole of the vertebra as 1:4. Features of the structure of the II cervical vertebra: 1) the width of the vertebra, the transverse diameter of its body, as well as the transverse diameter of the vertebra opening, 1.1-1.2 times the length of the vertebra, the sagittal diameter of its body and the transverse opening ($p < 0.01$); 2) the sagittal diameter of the tooth is 1.1 times larger than the transverse diameter; 3) 44 % of the total body height falls on the height of the tooth, 56 % — on the height of the body of the axial vertebra; 4) the perimeter of the transverse holes refers to the perimeter of the spinal hole as 1: 3.5. The transverse openings of both the I and II cervical vertebrae have no bilateral differences in their sagittal, transverse diameter, and perimeter.

Keywords: I cervical vertebra, II cervical vertebra, transverse holes, vertebral hole.

Введение

Позвонки, как основа строения позвоночного столба — то, с чего начинают свое обучение анатомии человека студенты медицинских университетов. Строение шейных позвонков подробно описано в анатомических руководствах. В то же время их травматизация во время дорожно-транспортных происшествий (особенно I и II шейных позвонков) остается высокой. Известно, что повреждения I шейного позвонка при таких травмах составляют до 20 % от всех краниовертебральных повреждений, и от 1,3 до 2 % всех повреждений позвоночника. В значительном количестве случаев переломы атланта наблюдаются в комбинации с переломами других шейных позвонков, чаще осевого позвонка (до 40–44 %) [1].

С другой стороны, I и II шейные позвонки тесно связаны с позвоночной артерией, которая проходит в канале, образованном поперечными отверстиями, в том и этих позвонков. Отверстия поперечных отростков формируют костную основу канала позвоночных артерий, что обуславливает морфофизиологические предпосылки и факторы риска поражения вертебрально-базиллярного бассейна, вертеброгенные, экстравазальные причины развития ишемии головного мозга [2, 3, 4]. Анатомия поперечных отверстий являются наиболее изученными параметрами указанных позвонков. Им посвящены многочисленные работы. Основным этиопатогенетическим фактором возникновения синдрома позвоночной артерии является дегенеративно-дистрофическое поражение позвоночника, межпозвоночных дисков и суставов, патология со стороны C0–C1, C1–C2 позвоночно-двигательных сегментов [5].

В связи с вышеизложенным, количество оперативных вмешательств не уменьшается и любая дополнительная деталь и особенности строения I и II шейных позвонков, может быть необходимо для усовершенствования оперативно-технических доступов при хирургических вмешательствах в этой области позвоночного столба [6]. Полученные данные дополняют данные классической анатомии шейного отдела позвоночного столба и могут быть полезны в процессе создания реалистичных моделей атланта и осевого позвонка для учебного процесса в условиях ограниченного доступа к поступлению кадаверного материала для учебного процесса.

Цель исследования

Выявить особенности морфометрических параметров I и II шейного позвонка у взрослых людей.

Материал и методы

Материалом исследования послужили мацерированные шейные позвонки из фундаментальной научной коллекции музея кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Первых шейных позвонков было 62, вторых шейных — 66. В связи с тем, что не все позвонки были паспортизированными, на возрастные и половые группы материал не подразделялся.

В исследовании изучены следующие параметры для I и II позвонков: ширина и длина (передне-задний размер) позвонков, поперечный и сагиттальный диаметры, а

также периметр отверстия позвонка и поперечных отверстий. Для атланта дополнительно определяли расстояние между медиальными точками поперечных отверстий; для осевого позвонка дополнительно измеряли параметры тела (длина, ширина, высота) и зуба (высота, поперечный и сагиттальный диаметр, периметр).

Для остеометрии использовался электронный штангенциркуль. Периметр позвоночного и поперечных отверстий, а также зуба, измеряли шелковой нитью, которая моделировалась по окружности воскового слепка соответствующего отверстия.

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Exsel Windows-XP. После оценки распределения (во всех случаях оно было близким к нормальному), для всех параметров определяли минимальное и максимальное значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), коэффициент вариации (Cv). Для оценки значимости различий между рядами вариант использовали параметрические критерий Стьюдента. При этом различия считали достоверными при 95 %-м пороге вероятности ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Ширина I шейного позвонка почти в 2 раза больше его длины ($p < 0,05$). Сагиттальный и поперечный диаметры отверстия позвонка имеют приблизительно одинаковую величину ($p > 0,05$). Периметр отверстия позвонка в среднем равен $97,2 \pm 1,7$ мм; расстояние между медиальными краями поперечных отверстий атланта — $50,9 \pm 0,6$ мм (табл. 1).

Таблица 1

Морфометрические параметры I шейного позвонка, мм

Параметр	Вариационно-статистические показатели		
	Min-max	M±m	Cv,%
Ширина	40,0–90,0	76,9±1,6	13,4
Длина	40,0–77,0	47,0±0,7	12,0
Поперечный диаметр отверстия позвонка	24,0–86,0	31,0±1,0	26,0
Сагиттальный диаметр отверстия позвонка	26,0–73,0	32,2±0,8	19,1
Периметр отверстия позвонка	62,0–140,0	97,2±1,7	12,4
Расстояние между медиальными точками поперечных отверстий	41,0–61,0	50,9±0,6	8,8
Поперечный диаметр поперечного отверстия	3,0–10,0	6,2±0,2	21,0
Сагиттальный диаметр поперечного отверстия	4,0–10,0	6,8±0,2	18,0
Периметр поперечного отверстия	2,0–40,0	24,0±0,8	20,0

Сагиттальный и поперечный диаметры поперечных отверстий имеют близкие значения справа и слева ($p > 0,05$): соответственно $6,8 \pm 0,2$ и $6,2 \pm 0,2$ мм. При этом поперечный размер меньше продольного на соответствующей стороне в среднем в 1,1 раза (0,65 мм). Различие статистически значимо ($p < 0,05$). Периметр

поперечных отверстий также одинаков справа и слева ($p > 0,05$) и в среднем составляет $24,0 \pm 0,8$ мм, что соответствует литературным данным [4]. Установлено, что периметр поперечных отверстий в 4 раза меньше периметра отверстия позвонка ($p < 0,001$).

Ширина II шейного позвонка на 13 % больше его длины ($p < 0,01$). Тело осевого позвонка вытянуто по фронтальной оси: его ширина в среднем на 19 % превышает длину ($p < 0,01$). Средняя высота тела с зубом равна $42,3 \pm 0,4$ мм. При этом высота тела относится к высоте зуба как 1,3:1. Зуб вытянут в сагиттальном направлении: его сагиттальный диаметр, в среднем, на 12 % больше ($p < 0,01$) поперечного. Средняя величина периметра зуба составляет $36,2 \pm 0,6$ мм. Отверстие позвонка, как правило, имеет форму овала, вытянутого по фронтальной оси. Поперечный диаметр преобладает над продольным на 19 % ($p < 0,01$). Периметр отверстия позвонка равен $72,3 \pm 1,4$ мм (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические параметры II шейного позвонка, мм

Параметр	Вариационно-статистические показатели		
	Min-max	M±m	Cv,%
Ширина позвонка	40,0–84,0	57,9±1,1	13,8
Длина позвонка	43,0–58,5	51,1±0,5	7,1
Ширина тела	17,0–23,0	19,0±1,0	13,0
Длина тела	13,0–17,0	16,0±0,7	10,0
Высота тела	16,0–40,5	23,7±0,7	22,3
Высота зуба	15,0–23,0	18,6±0,2	9,7
Сагиттальный диаметр зуба	10,0–14,0	12,1±0,1	9,3
Поперечный диаметр зуба	8,0–15,0	10,8±0,2	11,7
Периметр зуба	10,0–45,0	36,2±0,6	11,7
Поперечный диаметр отверстия позвонка	19,0–31,0	23,4±0,3	9,6
Сагиттальный диаметр отверстия позвонка	13,5–33,0	19,6±0,5	19,4
Периметр отверстия позвонка	44,0–101,0	72,3±1,4	15,4
Поперечный диаметр поперечного отверстия	2,5–9,0	5,6±0,2	23,2
Сагиттальный диаметр поперечного отверстия	2,0–9,0	5,7±0,1	21,0
Периметр поперечного отверстия	13,0–30,0	20,5±0,4	16,6

Поперечные отверстия II шейного позвонка характеризуются отсутствием статистически значимых билатеральных различий по изученным параметрам ($p > 0,05$). Средние величины поперечного и сагиттального диаметров, а также периметр соответственно составляют — $5,6 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,1$ и $20,5 \pm 0,4$ мм, что не противоречит данным других исследователей [4]. Периметр поперечного отверстия в 3,5 раза меньше периметра отверстия позвонка ($p < 0,001$).

Выводы

На основании проведенного исследования прослеживаются следующие особенности в строении I шейного позвонка: 1) переднезадний размер в 2 раза меньше ширины позвонка; 2) сагиттальный и поперечный диаметры отверстия имеют близкие значения ($p > 0,05$); 3) периметр поперечных отверстий составляет четвертую часть периметра отверстия позвонка. Особенности строения II шейного позвонка: 1) ширина позвонка, поперечный диаметр его тела, а также поперечный диаметр отверстия позвонка в 1,1–1,2 раз превышают длину позвонка, сагиттальный диаметр его тела и поперечного отверстия ($p < 0,01$); 2) сагиттальный диаметр зуба в 1,1 раз больше поперечного; 3) 56 % общей высоты позвонка приходится на тело осевого позвонка, 44 % — на зуб; 4) периметр поперечных отверстий относится к периметру отверстия позвонка как 1:3,5. Поперечные отверстия изученных позвонков не различаются по своему сагиттальному, поперечному диаметру и периметру с правой и левой сторон позвоночного столба.

Литература

1. Лечение больных с изолированными и сочетанными повреждениями первого шейного позвонка / А. В. Антонов, М. А. Некрасов, А. А. Гринь [и др.]. — Текст : непосредственный // Нейрохирургия. — 2017. — № 2. — С. 78-87.
2. Твардовская, М. В. Анатомо-топографические особенности первого и второго шейных позвонков, связанные с топографией позвоночной артерии / М. В. Твардовская, И. С. Салахбеков, В. В. Мусатов. — Текст : непосредственный // Материалы научной конференции, посвященной 115-летию со дня рождения профессора М. Г. Привеса : сборник научных трудов, Санкт-Петербург 07 нояб. 2019 года. — Воронеж : Научная книга, 2019. — С. 208-211.
3. Николенко, В. Н. Билатеральные и топографические особенности размерных характеристик отверстий поперечных отростков шейных позвонков взрослых людей / В. Н. Николенко, О. А. Фомкина. — Текст : непосредственный // Медицинское образование. Итоги и перспективы : материалы Всероссийской учебно-научно-методической конференции с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения профессора К. И. Бендера ; отв. ред. П. В. Глыбочко. — Саратов, 2005. — С. 228-229.
4. Анисимов, Д. И. Закономерности топографо-анатомической изменчивости формы, ориентации и размеров отверстий поперечных отростков шейных позвонков / Д. И. Анисимов. — Текст : непосредственный // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. — 2022. — № 24 (4). — С. 9-18.
5. Барулин, А. Е. Синдром позвоночной артерии: основы патогенеза, клиническая картина, основные принципы диагностики / А. Е. Барулин, А. Е. Пучков, О. В. Иващенко. — Текст : непосредственный // Лекарственный вестник. — 2014. — № 8 (2). — С. 8-14.
6. Диагностика и лечение больных с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне / Р. З. Лосев, В. Н. Николенко, И. И. Шоломов, А. М. Хачатрян. — Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — № 5 (4). — С. 629-634.

Фомкина Ольга Александровна (контактное лицо) — доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, тел.: +7(927)1245617, E-mail: oafomkina@mail.ru

Л.В.Халикова ¹, Н.Н.Шевлюк ², Л.А.Шарафутдинова ¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Уфа

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ЯИЧНИКОВ

Целью исследования явилось изучение морфофункциональной характеристики лимфоидной ткани большого сальника при раке яичника у женщин с разным прогнозом выживаемости. Объектом исследования служили большие сальники пациенток, находящихся на лечении в онкогинекологическом отделении Республиканского онкодиспансера (Уфа, Башкортостан) с диагнозом рак яичников (низкодифференцированная серозно-папиллярная аденокарцинома высокой степени злокачественности) III стадии с поражением и без поражения большого сальника (n=40). Нами применялись классические и иммуногистохимические методы окрашивания гистологических срезов. При иммуногистохимическом исследовании использовали маркеры лимфоцитов CD7, CD8 и маркеры макрофагов CD68. Анализ результатов исследования показал снижение плотности млечных пятен в большом сальнике с метастазами. Распределение CD7+ и CD8+ клеток в тканях опухоли оказалось неравномерным, с преимущественной локализацией в опухоли. Однако, количество клеток, экспрессирующих маркер CD8 было выше в большом сальнике, не пораженном метастазами. Также нами установлено, что у пациентов со сроком выживаемости более двух лет, среднее число CD7, CD8-иммунокомпетентных клеток было выше, чем у женщин со сроком выживаемости менее года. Полученные результаты подтверждают протективное свойство большого сальника в организме и свидетельствуют о значительной пластичности и реактивности большого сальника в условиях опухолевого процесса.

Ключевые слова: большой сальник, аденокарцинома яичника, млечные пятна, жировая ткань, лимфоидная ткань, иммунокомпетентные клетки.

L. V.Khalikova ¹, N. N. Shevlyuk ², L.A. Sharafutdinova ¹

¹ Bashkir state medical University, Ministry of health of Russia, Ufa

² Orenburg state medical University, Ministry of health of Russia, Orenburg

THE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF LYMPHOID TISSUE OF THE GREAT OMENTUM IN OVARIAN CANCER

The purpose of this study is the morphofunctional characteristic of the lymphoid tissue of great omentum in malignant ovarian neoplasm. The object of the study was the omentum of patients undergoing treatment in the oncogynecological department of the oncology clinic with a diagnosis of ovarian cancer (low-grade serous-papillary adenocarcinoma of high malignancy) of stage III with and without damage to the omentum (n=40). We used classical and immunohistochemical methods of staining histological sections. The immunohistochemical study used markers of CD7, CD8 lymphocytes and markers of CD68 macrophages. Analysis of the results of the study showed a decrease in the density of milky spots in the great omentum with metastases. The distribution of CD7+ and CD8+ cells in the tumor tissues turned out to be uneven, with predominant localization in the tumor. However, the number of cells expressing the CD8 marker was higher in the omentum, which was not affected by metastases. We

also noticed that in patients with a survival period of more than two years, the average number of CD7, CD8—immunocompetent cells was higher than in women with a survival period of less than a year. The results obtained confirm the projective property of the omentum in the body and indicate significant plasticity and reactivity of the omentum in the conditions of the tumor process.

Key words: greater omentum, ovarian adenocarcinoma, milky spots, adipose tissue, lymphoid tissue, immunocompetent cells.

Введение

Злокачественные новообразования яичников характеризуются неблагоприятным прогнозом и являются одной из причин смертности у женщин. Выживаемость при данной патологии крайне низкая во всем мире, несмотря на последние достижения онкологии, и составляет не более 30 процентов. Большой сальник является одним из основных мест метастатического распространения рака яичников [1]. Морфологически, большой сальник состоит из нескольких видов тканей. Одной из них является лимфоидная ткань, представленная млечными пятнами. Иммунокомпетентные клетки, входящие в состав млечных пятен, играют главную роль в гомеостазе периферической крови и перитонеальной жидкости [2]. Проведены исследования подтверждающие, способность млечных пятен распространять клетки первичной опухоли яичников в **брюшной полости**, способствуя канцероматозу и дальнейшему продвижению злокачественного процесса. Однако в сальнике присутствуют клетки, способные задерживать распространение опухоли, путем активации противоопухолевого ответа. Имеются данные, показывающие влияние CD8+ Т-клеток на выживаемость у женщин с раком яичников [3]. Несмотря на достаточное количество исследований, значение микроокружения в распространении рака яичников и изменения состава лимфоидной ткани при этом, остается недостаточно изученным.

Цель исследования

Изучение морфофункциональной характеристики лимфоидной ткани большого сальника при раке яичника у женщин с разным прогнозом выживаемости.

Материал и методы

Объектом исследования служил большой сальник женщин с опухолевым поражением яичника, полученный в ходе стандартной операции, проводимой при опухоли яичников в онкогинекологическом отделении ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Башкортостан, в центральном патологоанатомическом отделении ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13 города Уфы. Было сформировано 2 группы. Первая группа включала в себя пациенток (n=25) с метастатическим поражением (Шб стадия), вторая (n=15) — без метастатического поражения большого сальника (Ша стадия). Возраст пациенток варьировал от 50 до 65 лет. На выполнение работы имеется разрешение локального этического комитета Оренбургского государственного медицинского университета (протокол заседания локального этического комитета № 237 от 16.10. 2019 года).

Исследованию были подвергнуты участки большого сальника без метастазов, фрагменты сальника с метастазами опухоли, прилежащие к опухоли участки сальника. При проведении макроскопических исследований определяли среднее число млечных пятен на единицу площади большого сальника, средний размер млечных пятен на пленочных препаратах с применением морфометрической насадки МОВ-1-15^x. Для анализа морфологических изменений ткани сальника готовили парафиновые срезы (толщина 5–7 мкм), окрашенные с помощью классических гистологических (гематоксилин Майера и эозин) и иммуногистохимических методов окрашивания по стандартной методике. Иммуногистохимическое окрашивание проводили ручным и аппаратным способом на автостейнере Ventana xt с использованием моноклональных антител CD7 (маркер Т-клеток), CD8 (маркер цитотоксических Т-лимфоцитов), CD68 (маркер макрофагов).

Морфометрические исследования большого сальника осуществляли на светоптическом уровне и заключались в оценке следующих параметров: количество лимфоцитов в поле зрения $\times 200$ на удалении от опухоли; количество лимфоцитов в поле зрения $\times 200$ на границе с опухолью. Результаты иммуногистохимического окрашивания препаратов большого сальника оценивали визуально под световым микроскопом Leica. Для идентификации клеток использовали морфологические критерии. Количество клеток, экспрессирующих изучаемые маркеры, выражали в виде среднего числа CD7-, CD8-, CD68-иммунопозитивных клеток. Подсчет иммунопозитивных клеток производили в 30 полях зрения каждого образца при увеличении $\times 400$.

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 («StatsoftInc», США). Поскольку распределение признаков в группах, оцененное с помощью критерия Шапиро-Уилка, являлось ненормальным, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов (U-критерий Манна-Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Макроскопические исследования показали уменьшение плотности млечных пятен больших сальников, пораженных метастазами ($2,3 \pm 0,2$ на см^2), по сравнению с большими сальниками без метастазов ($6,2 \pm 1,0$ на см^2).

При морфометрическом было выявлено, что при менее распространенном процессе (IIIa стадии) в тканях большого сальника женщин среднее количество лимфоцитов в поле зрения ($\times 200$) на границе с опухолью значительно выше ($475,7 \pm 153,9$), чем у пациенток с более продвинутым процессом ($15,6 \pm 3,1$).

При анализе результатов иммуногистохимических исследований нами отмечена неравномерная плотность распределения CD8-, CD7-иммунопозитивных клеток в большом сальнике. Наибольшее количество CD8⁺ и CD7⁺-клеток было обнаружено самом очаге метастаза и в млечных пятнах на границе с метастатическим очагом. Располагались они преимущественно возле кровеносных сосудов. Однако, подсчет среднего числа лимфоцитов показал, что различие количества

CD8⁺ клеток в большом сальнике без метастазов и в большом сальнике с метастазами не была статистически значимой. А вот количество клеток, экспрессирующих CD7 Т-лимфоциты и CD68 макрофаги, было достоверно выше в большом сальнике с метастазами.

Полученные результаты свидетельствуют об участии популяции Т-лимфоцитов в поддержании иммунного гомеостаза организма. Возможно, эти данные указывают на сохранение компенсаторных механизмов иммунной системы организма и сдерживанию распространения опухолевого процесса. Нами было отмечено увеличение количества макрофагов общей популяции при распространенном опухолевом процессе, что согласуется с данными авторов, подтверждающих миграцию макрофагов из перитонеальной полости в ткани большого сальника [4]. Это может указывать на то что, даже при наличии признаков активации иммунного ответа, защитных сил лимфоидной ткани недостаточно для предотвращения канцероматоза [5], что может быть связано с иммуносупрессивным свойством опухолевых клеток. Тем не менее имеются сведения о том, что опухолевые клетки распознаются иммунной системой [6]. Нами было выявлено, что наличие CD8⁺ Т-лимфоцитов в метастатических очагах большого сальника положительно коррелируют с увеличением выживаемости больных [7, 8].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в тканях большого сальника имеются иммунокомпетентные клетки из Т-лимфоидного ряда (CD8⁺, CD7⁺ Т-лимфоциты) и макрофаги (CD68), среднее число которых отличается при разных стадиях опухолевого процесса. Лимфоидная ткань большого сальника представлена млечными пятнами, плотность которых снижается при распространении опухолевого процесса. Несмотря на иммунокомпетентные свойства большого сальника, хирурги удаляют его при оперативном лечении рака яичников. Учитывая значимость иммунной активности сальника в канцероматозе, целесообразно разрабатывать новые маркеры, определяющие сохранность иммунных свойств большого сальника, а также новые таргетные препараты, позволяющие увеличить местный противоопухолевый иммунитет, воздействуя на клетки лимфоидного ряда и макрофаги, что позволит увеличить количество органосохраняющих операций в онкологии.

Литература

1. Gerber S.A. et al. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *Am J Pathol.* 2006; 169(5): 1739–52.
2. Шевлюк, Н. Н. Морфофункциональная и иммуногистохимическая характеристика большого сальника при опухолевом поражении яичников / Н. Н. Шевлюк, Л. В. Халикова, А. А. Халиков. — Текст : электронный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2020. — № 9(3). — С. 64-71. — URL: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-3-64-71> (дата обращения: 19.09.2022).
3. Milky spots promote ovarian cancer metastatic colonization of peritoneal adipose in experimental models / R. Clark, V. Krishnan, M. Schoof [et al.]. — doi:10.1016/j.ajpath.2013.04.023. — Text : electronic // *Am J Pathol.* — 2013. — 183 (2) : 576-591.

4. Activation of omental milky spots and milky spot macrophages by intraperitoneal administration of a streptococcal preparation, OK-432 / M. Shimotsuma [et al.]. — Text : visual // Cancer Res. — 1992. — 52 (19) : 5400–2.
5. Omental immune aggregates and tumor metastasis within the peritoneal cavity / E. W. Sorensen [et al.]. — Text : visual // Immunol Res. — 2009. — 45 (2–3) : 185–94.
6. Treatment Regimen, Surgical Outcome, and T-cell Differentiation Influence Prognostic Benefit of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Grade Serous Ovarian Cancer / M. C. Wouters [et al.]. — Text : visual // Clin Cancer Res. — 2016. — 22 (3) : 714–24.
7. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome / R. W. Tothill [et al.]. — Text : visual // Clin Cancer Res. — 2008. — 14 (16) : 5198–208.
8. Meza-Perez, S. Immunological Functions of the Omentum / S. Meza-Perez, T. D. Randall. — doi:10.1016/j.it.2017.03.002. — Text : electronic // Trends Immunol. — 2017. — 38 (7) : 526-536.

Халикова Лариса Вячеславовна (контактное лицо) — старший преподаватель кафедры гистологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450000, г.Уфа, ул. Ленина 3, р.тел. 8(347)2728673 anifas09@mail.ru

Е.В.Чаплыгина, М.Б.Кучиева, Б.М.Калашов

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА ПО ДАННЫМ СКТ И МРТ

Цель исследования: определить закономерности анатомической изменчивости шейного отдела позвоночного столба по данным МРТ и СКТ. Материалом исследования явились магнитно-резонансные томограммы (МРТ) (125) и спиральные компьютерные томограммы (СКТ) (54) шейного отдела позвоночного столба людей обоего пола в возрасте от 25 до 70 лет, не имеющих патологических изменений шейного отдела позвоночного столба. Исследование выполнялось на базе кафедры нормальной анатомии РостГМУ и отделения лучевой диагностики ГБУ РО «ОКБ №2». Использовались методики Z. Huang, Y. Zhu et al. (2020) для определения параметров шейного отдела позвоночного столба. Различные виды изгибов шейного отдела позвоночного столба оценивали с использованием метода определения угла аксиса В.Т. Пустовойтенко с соавт. (2012). В результате исследования определены диапазоны показателей, характеризующих изгибы шейного отдела позвоночного столба по данным МРТ и СКТ. У обследованных лиц, не имеющих патологических изменений шейного отдела позвоночного столба, преимущественно определялся физиологический лордоз. Полученные данные могут быть использованы при интерпретации результатов МРТ и СКТ шейного отдела позвоночного столба с учетом его анатомической изменчивости.

Ключевые слова: *магнитно-резонансная томография, спиральная компьютерная томография, шейный отдел позвоночного столба, угол аксиса.*

E.V.Chaplygina, M.B. Kuchieva, B.M.Kalashov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

ANATOMICAL VARIABILITY OF THE CERVICAL SPINE ACCORDING TO CT AND MRI

The purpose of the study: to determine the anatomical features of the cervical spine according to MRI and CT. The material of the study was magnetic resonance imaging (MRI) (125) and spiral computed tomograms (CT) (54) of the cervical spine of people of both sexes aged 25 to 70 years who do not have pathological changes in the cervical spine. The study was carried out on the basis of the Department of Normal Anatomy of RostSMU and the Department of radiation diagnostics of GBU RO «OKB No. 2». The methods used were Z. Huang, Y. Zhu et al. (2020), to determine the parameters of the cervical spine. Various types of bends of the cervical spine were evaluated using the method of determining the axis angle V.T. Pustovoitenko et al. (2012). As a result of the study, the ranges of indicators characterizing the bends of the cervical spine according to MRI and CT data were determined. In the examined individuals, who did not have pathological changes in the in the cervical spine, physiological lordosis was mainly determined. The data obtained can be used to interpret the results of MRI and CT scan of the cervical spine, taking into account its anatomical variability.

Key words: *magnetic resonance imaging, spiral computed tomography, cervical spine, axis angle.*

Введение

Современные методы прижизненной визуализации, такие как СКТ и МРТ позволяют получать новые уточненные данные об анатомической вариабельности шейного отдела позвоночного столба [4, 6]. Высокая разрешающую способность метода МРТ позволяет оценить мягкие ткани, включая межпозвоночные диски, связки, костный мозг и спинной мозг. Но вместе с тем в последние годы возросла роль СКТ в изучении дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночного столба благодаря ее высокому пространственному разрешению и способности отображать костные компоненты [2, 3, 5]. В связи широкими возможностями данных методов и использованием их в современной клинической практике, а также возрастающим запросом на изучение анатомических характеристик шейного отдела позвоночного столба, считаем проведение данного исследования актуальным.

Цель исследования

Установить закономерности анатомической изменчивости шейного отдела позвоночного столба по данным МРТ и СКТ.

Материал и методы

Материалом исследования явились МРТ (n=125) и СКТ (n=54) шейного отдела позвоночного столба людей в возрасте от 25 до 70 лет обоего пола, не имеющих патологии шейного отдела позвоночного столба. Исследование выполнялось на базе кафедры нормальной анатомии РостГМУ и отделения лучевой диагностики ГБУ РО «ОКБ №2».

На МРТ и СКТ определяли величину шейного лордоза с помощью методики Y. Zhu et al. [5]. Исследовали угол наклона первого грудного позвонка (Т1S) и угол верхней апертуры грудной клетки (Т1А). Для определения вида изгиба шейного отдела позвоночника использовался метод определения угла аксиса В.Т. Пустовойтенко с соавт. [1]. По данным этой методики определяются: гиперлордоз шейного отдела позвоночного столба соответствует диапазону значений 26–36°, нормальный физиологический лордоз — 19–25°, легкий лордоз — 13–18°, выпрямление шейного лордоза — 10–12°, кифоз — 1–9°, -1° до -13° соответственно [1] (рис. 1–2).

Полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическим методом на РС PENTIUM IV 3.0 ГГц в среде электронных таблиц Excel 2019. Для каждого изучаемого параметра рассчитывали выборочную среднюю величину, стандартную ошибку, максимальные и минимальные значения изучаемых показателей. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента.

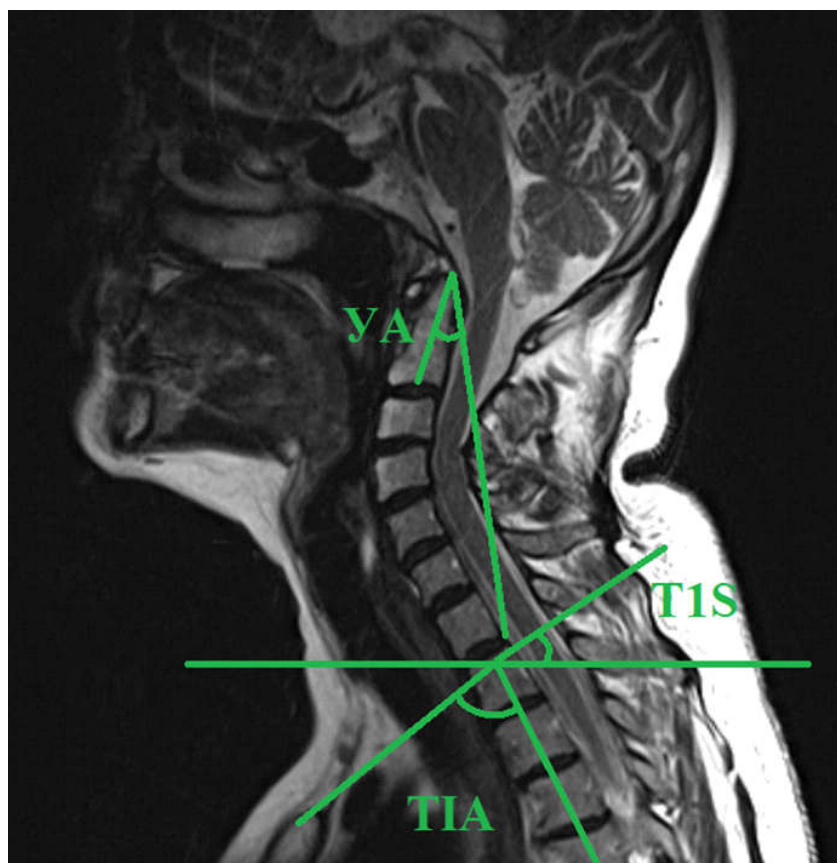


Рис. 1. Пациент К., 63 лет. МРТ шейного отдела позвоночного столба: сагиттальный срединный срез (Т1 режим)

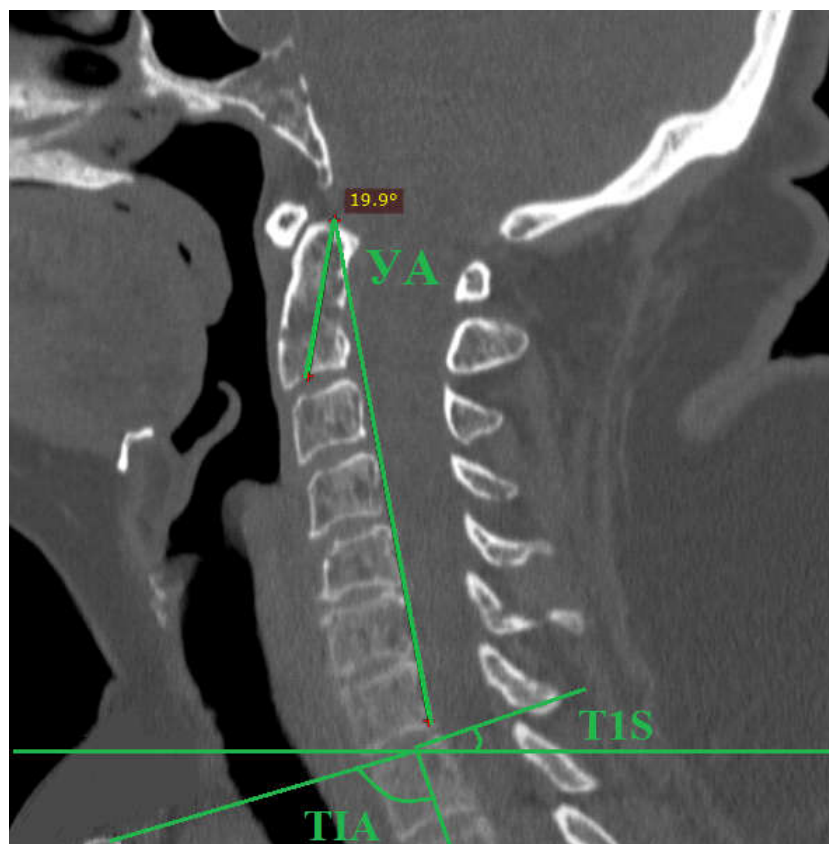


Рис. 2. Пациент С., 60 лет. СКТ шейного отдела позвоночного столба: сагиттальная проекция

Результаты и обсуждение

Достоверные различия значений исследуемых показателей по данным МРТ и СКТ не установлены ($p < 0,05$), что позволило объединить обследуемых в общую группу. Значения показателей, характеризующих изгибы шейного отдела позвоночного столба по данным МРТ и СКТ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели, характеризующие изгибы шейного отдела позвоночного столба, по данным МРТ и СКТ (в°)

Величины углов	M±m	Min	Max
Угол наклона первого грудного позвонка (T1S)	24,4±1,29	17,2	30,6
Угол верхней апертуры грудной клетки (T1A)	67,6±1,54	53,5	82,8
Угол аксиса (УА)	22,3±1,93	10,3	32,4

При анализе данных табл. 1 определены диапазоны нормативных значений T1S, T1A, угла аксиса. Полученные диапазоны нормативных значений несколько отличаются от нормативов, приведенных в исследовании Zhu et al. (12–41° и 43–89° соответственно) [5]. При оценке угла аксиса отмечено преобладание обследованных с физиологическим лордозом шейного отдела позвоночного столба (22,3 ± 1,93°).

Полученные значения величины угла аксиса, указывают на преобладание в выборке лиц с физиологическим лордозом шейного отдела позвоночного столба, несколько отличаются от результатов исследования В.Т. Пустовойтенко с соавт. [1]. По данным этих авторов, среди обследуемых преобладают лица с легким лордозом шейного отдела позвоночного столба.

Распределение различных видов изгибов шейного отдела позвоночного столба по данным МРТ и СКТ представлено в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости различных видов изгибов шейного отдела позвоночного столба по данным МРТ и СКТ (в %)

Виды изгибов шейного отдела позвоночного столба	n (%)
Физиологический лордоз	115 (64,3)
Легкий лордоз	35(19,5)
Гиперлордоз	26(14,5)
Выпрямление шейного лордоза	3(1,7)

По данным табл. 2 физиологический лордоз определялся у 64,3 % (n=115) обследованных, легкий лордоз составил 19,5 % (n=35) обследованных, гиперлордоз – 14,5 % (n=26) и выпрямление шейного лордоза – 3 % (n=3) соответственно.

Заключение

В результате проведенного исследования определены диапазоны нормативных значений параметров, характеризующих изгибы шейного отдела позвоночного столба по данным МРТ и СКТ. У лиц, не имеющих патологических изменений шейного отдела позвоночного столба преимущественно определялся физиологический лордоз. Полученные данные позволят интерпретировать результаты МРТ и СКТ исследований шейного отдела позвоночного столба с учетом его анатомической вариабельности.

Литература

1. Пустовойтенко, В. Т. Методика измерения сагиттального диаметра шейных позвонков с применением метода угла аксиса / В. Т. Пустовойтенко. — Текст : непосредственный // Здоровоохранение (Минск). — 2012. — № 2. — С. 63-65.
2. Чаплыгина, Е. В. Анатомическая изменчивость шейного отдела позвоночного столба в возрастном, половом и типовом аспектах, возможности и перспективы изучения / Е. В. Чаплыгина, М. Б. Кучиева, Б. М. Калашаов. — Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — № 3. — С. 178.
3. Huang, Z. Parameters of intervertebral disc and cervical lordosis / Z. Huang, Y. Zhu, W. Yuan. — Text : visual // Med Sci Monit. — 2020. — № 26. — P. e924857.
4. The degenerative cervical spine / E. Llopis, E. Belloch, V. Higuera, J. Piquer. — doi: 10.1016/j.rx.2015.11.009. — Text : electronic // Radiologia. — 2016. — Vol 58, № 1. — P. 13-25. English, Spanish. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26878769.
5. Predictive formula of cervical lordosis in asymptomatic young population / Y. Zhu [et al.]. — Text : visual // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. — 2020. — № 15. — P. 2.
6. Westermann, L. Computer tomography-based morphometric analysis of the cervical spine pedicles C3–C7 / L. Westermann, C. Spemes, P. Eysel. — Text : visual // Acta Neurochir. — 2018. — Vol. 160. — P. 863-871.

Чаплыгина Елена Викторовна (контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29, индекс: 344022, ev.charplygina@yandex.ru, +7 (863) 250-40-84

Е.Ю. Шаповалова, Т.А. Бойко, С.В. Харченко, И.А. Лугин, Л.А. Кутузова

Кафедра гистологии и эмбриологии

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

ДЕРМАЛЬНЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ С АУТОЛОГИЧНЫМИ ФИБРОБЛАСТАМИ ПРИ НАРУШЕНИИ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ РАНЫ КОЖИ К 23-М СУТКАМ РЕГЕНЕРАЦИИ

В настоящее время в медицинской практике получило распространение использование живых дермальных эквивалентов для ускорения заживления кожных дефектов осложненных венозной недостаточностью кровообращения [1]. Исследование выполнено на 14-ти белых половозрелых мышах линии C57/B1 в возрасте до 4-х до 10-ти месяцев. Мышам экспериментальной группы при операционном моделировании ишемизированной раны трансплантировали дермальный эквивалент с аутологическими фибробластами. Закрытие модельной ишемизированной раны живым 3D тканеинженерным конструктом с собственными аутологическими фибробластами ускоряет эпителизацию кожного дефекта статистически значимо на $37,65 \pm 0,01$ % по сравнению с контрольной группой мышей без лечения. На 23-и сутки регенеративного гистогенеза биоптаты покрыты полностью сформированным многослойным плоским ороговевающим эпителием, который статистически достоверно на $17,70 \pm 0,01$ % толще, чем в контрольной группе. Шерстинки присутствуют по всей поверхности биоптатов. Железы кожи отсутствуют. Грануляционная ткань дермы рубцов фиброзирована, однако площадь коллагеновых волокон статистически достоверно на $10,44 \pm 0,01$ % меньше, чем в контрольной группе. Васкуляризация биоптатов более обильная, чем в контроле. Площадь, занимаемая кровеносными сосудами, статистически достоверно больше на $10,53 \pm 0,02$ %, чем в группе без лечения.

Ключевые слова: *тканевая инженерия, кожный дефект, нарушение кровообращения, регенерация, дермальный эквивалент, аутологические фибробласты.*

Ye.Yu. Shapovalova, T.A. Boyko, S.V. Harchenko, I.A. Lugin, L.A. Kutuzova

Institute Georgievsky S.I. Medical Academy Vernadsky V.I. Crimean Federal University

DERMAL EQUIVALENT WITH AUTOLOGICAL FIBROBLASTS POSITIVELY EFFECTS ON REGENERATIVE HISTOGENESIS OF SKIN WOUNDS WITH DISTURBED VENOUS CIRCULATION BY THE 23RD DAY OF REGENERATION

Currently, in medical practice, the use of living dermal equivalents to accelerate the healing of skin defects complicated by venous circulatory insufficiency has become widespread [1]. The study was performed on 14 adult white C57/B1 mice aged up to 4 to 10 months. The mice of the experimental group were transplanted with a dermal equivalent with autologous fibroblasts during surgical modeling of an ischemic wound. Closure of a model ischemic wound with a living 3D tissue-engineered construct with its own autologous fibroblasts accelerates the epithelization of a skin defect statistically significantly by 37.65 ± 0.01 % compared with the control group of mice without treatment. On the 23rd day of regenerative histogenesis, biopsy specimens are covered with fully formed stratified squamous keratinized epithelium, which is statistically significantly 17.70 ± 0.01 % thicker than in the control group. Hairs are present on the

entire surface of the biopsy specimens. Skin glands are absent. The granulation tissue of the scar dermis is fibrosed, however, the area of collagen fibers is statistically significantly less by 10.44 ± 0.01 % than in the control group. Vascularization of biopsy specimens is more abundant than in control. The area occupied by blood vessels is statistically significantly more by 10.53 ± 0.02 % than in the group without treatment.

Keywords: *tissue engineering, skin defect, circulatory disorders, regeneration, dermal equivalent, autologous fibroblasts.*

Введение

Хронические незаживающие раны кожи развиваются в результате нарушения трофики кожи в силу воздействия разнообразных причин [3, 12]. Нарушение функционирования сосудов венозного русла, объединенного термином венозная недостаточность или варикозная болезнь, входит в перечень таких причин и встречается сравнительно часто у людей не только пожилого возраста [5]. Недостаточность кровообращения приводит к целому каскаду реакций, результатом которых является постепенно нарастающий дефицит клеток и в конечном итоге деструкция тканей [10]. В настоящее время в медицинской практике получило распространение использование живых дермальных эквивалентов для ускорения заживления кожных дефектов осложненных венозной недостаточностью кровообращения [1]. В состав такой тканеинженерной конструкции входит межклеточное вещество, состоящее из коллагена I типа, и дермальные фибробласты [8]. Фибробласты — одни из основных секреторных клеток организма, участвующие в формировании внеклеточного матрикса, репарации повреждений кожи, стимуляции роста кератиноцитов и сосудов [3]. Дермальные фибробласты в культуре сохраняют диплоидный кариотип, имеют ограниченную продолжительность жизни, не экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости класса II, не проявляют онкогенных свойств [3]. Наиболее предпочтительно применять аутофибробласты [6], т.к. из литературы известно, что они долго сохраняются в трансплантате, обеспечивают длительный клинический эффект, исключают риск заражения пациента инфекционными агентами, а также риск развития аллергических реакций. Влияние такой тканеинженерной конструкции на репаративный гистогенез ишемизированного кожного дефекта мало изучен, что и обуславливает актуальность данной работы.

Цель исследования

Изучить морфологическое строение, волокнистый компонент межклеточного вещества и ангиогенез в биоптатах на 23 сутки заживления кожного дефекта без лечения и после трансплантации дермального эквивалента с аутологичными фибробластами.

Материал и методы

Исследование выполнено на 14 белых половозрелых мышах линии C57/B1 в возрасте до 4 до 10 месяцев, которые содержались в виварии института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Животные были разделены на контрольную группу в составе 7 особей и экспериментальную группы по 7 особей в каждой. Эксперименты проводили со следованием всем принципам гуманности,

содержащихся в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС), и в соответствии с «Правилами выполнения работ с привлечением экспериментальных животных».

Во всех группах операцию по моделированию кожной раны в лопаточной области производили после внутрибрюшинного введения 2,5 % раствора авертина в количестве 0,3–0,4 мл. Кожу однотипно иссекали в виде круга диаметром 12 мм, к краям раны кожно-фасциальными узловыми швами фиксировали силиконовое кольцо с наружным диаметром 12 мм атравматичным шовным материалом «Полипропилен» 5-0 для исключения возможности эпителизации раны и закрытия её мобильной кожей области спины [2]. В экспериментальной группе ишемизацию раны проводили путём наложения кисетного шва нитью «Полипропилен» 5-0 на расстоянии 1,0 см латеральнее наружного диаметра раны, что нарушает циркуляцию крови в системе около лопаточных артерий мышцы. Артериальный анастомоз вокруг лопаток образован ветвью подмышечной артерии *a. circularisscapula* и ветвью поперечной артерии шеи *a. ramusdescendense*, отходящей от подключичного *truncus thiriocervicales*.

Мыши экспериментальной группы подвергались оперативному вмешательству дважды. Первый раз операцию проводили за 1 месяц до основной операции по моделированию ишемизированной раны на спине для получения и культивирования аутологических дермальных фибробластов. Такие фибробласты выделяли из кожи внутренней поверхности задней лапы. Из иссечённой кожи мышей выделяли фибробласты в условиях стерильного бокса с ламинарным потоком воздуха. Кусочки кожи после ферментативного удаления эпидермиса помещали в среду DMEM F12 (Lonza) и измельчали сосудистыми ножницами до размера 1–2 мм. Затем к кусочкам ткани добавляли равные объёмы растворов коллагеназы I типа (200 ЕД/мл, Sigma) и диспазы (30 ЕД/мл, Gibco). Полученную смесь инкубировали в течение 1 ч при 37 °С и постоянном перемешивании. После фильтрации суспензии через фильтр диаметром 0,40 мкм и центрифугирования в течение 7 мин при 1000 об./мин фибробласты ресуспендировали и культивировали в среде DMEM F12 (Lonza) с добавлением 10 % телячьей сыворотки (HyClone) и 50 ЕД/мл пенициллина-стрептомицина (ПанЭко) в чашках Петри в инкубаторе при температуре 37 °С и концентрации CO₂ 5 % до достижения 100 % конфлюента. Для пересева клеток использовали 0,25 % трипсин.

В экспериментальных группах в рану трансплантировали дермальный эквивалент с аутологическими фибробластами, приготовленный на основе коллагена I типа из крысиных хвостов. Стерильный 0,34 М раствор NaOH объединяли с концентрированной (Ч10) питательной средой 199 в соотношении 1:1. Полученную смесь соединяли с охлаждённым раствором коллагена, после чего добавляли суспензию фибробластов в питательной среде DMEM F12, содержащей 10 % эмбриональной сыворотки (HyClone). Полученную смесь инкубировали при 37 °С в инкубаторе до полной полимеризации геля.

На 23-й день после операции у мышей всех групп интраоперационно иссекали образовавшийся биоптат и фиксировали 10 % забуференным формалином для морфологического исследования. Материал заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Вейгерту–Ван-Гизону для визуализации эластических и коллагеновых волокон. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили с помощью светооптического микроскопа OLIMPUS CX-31 с цифровой камерой OLIMPUS 35050Z. Толщину эпидермиса, количество микрососудов в срезах, площадь коллагеновых волокон и микрососудов в дерме биоптатов измеряли с помощью программы «ImageJ» при увеличении объектива 40 и окуляра 10 по 50 замеров в каждой группе. Полученные цифровые данные (выраженные в пикселах) были переведены в микрометры при помощи деления количества пикселей на коэффициенты, специально для этого выведенные: объективы $\times 10$ – 6379251, $\times 40$ – 98911797.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excell и Statistica 10.0. Сравнение средней толщины эпидермиса, площади, занимаемой коллагеновыми волокнами и сосудами грануляционной ткани, в биоптатах экспериментальных групп проводили в процентах по отношению к контрольной группе.

Результаты исследования и их обсуждение

В группах в ходе заживления ишемизированной раны происходило самопроизвольное отпадение силиконового кольца за счёт постепенной эпителизации раны от краёв к центру и прорезывания удерживающих кольцо швов, что расценивалось как важный признак активности регенеративных процессов.

У мышей контрольной группы отпадение силиконового кольца было зафиксировано в среднем на $12,4 \pm 0,10$ сутки после операции по созданию экспериментальной раны. Под толстыми остатками струпа обнаруживалась полная эпителизация раны.

На 23 сутки биоптаты в контрольной группе покрыты эпидермисом, являющимся многослойным плоским ороговевающим эпителием, свойственным тонкой коже мышей (рис.1). Толщина эпидермиса равна $63,09 \pm 0,11$ мкм. Эпидермис насчитывает четыре слоя: базальный, шиповатый, зернистый и роговой, но роговой слой еще очень слабо развит. Вростание эпителиальных тяжей в подлежащую грануляционную ткань, что можно было бы расценить как начало закладки дериватов кожи, не просматривается. Граница между эпидермисом и будущей дермой ровная, без сосочков. Базальная мембрана эпидермиса хорошо развита. Дерма рубца состоит из грануляционной ткани на третьей стадии раневого процесса. Грануляционная ткань представлена толстыми пучками коллагеновых волокон без четкой пространственной ориентации между собой. Такая архитектура коллагеновых волокон прослеживается по всей площади срезов биоптатов.

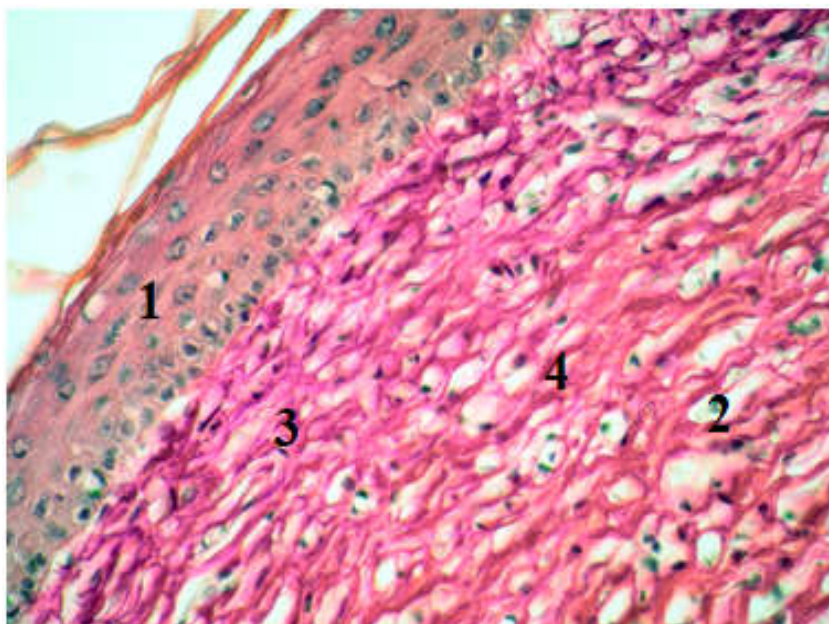


Рис. 1. Контрольная группа. Биоптат на 23 сутки после операции.
Окраска Вейгерт-Ван-Гизон. Увеличение: $\times 400$:

1 — эпидермис; 2 — кровеносный сосуд; 3 — фиброзирующая грануляционная ткань; 4 — коллагеновые волокна

Площадь коллагеновых волокон составляет $56,07 \pm 0,10$ % от площади дермы. Между волокнами присутствуют клетки грануляционной ткани и кровеносные капилляры. Площадь, занятая сосудами составляет $1,02 \pm 0,01$ % от площади грануляционной ткани биоптатов. Стенка сосудов имеет один слой эндотелиальных клеток на подлежащей базальной мембране.

Каждая ткань или орган имеет определенные геометрические структуры, такие как, например, кость, нерв, печень и почка, которые вместе с другими важными биологическими, химическими и физическими параметрами влияют на функцию ткани или органа. Даже в клеточном масштабе (например, структура внеклеточного матрикса и морфология клеток) структура и морфология значительно влияют на функцию (например, секрецию биомолекул и дифференцировку клеток). В этой связи для регенерации тканей разрабатываются конструкции, имитирующие топографию. Во многих исследованиях эти конструкции усложнялись, чтобы обеспечить функционально эффективные топографические сигналы [9, 11].

У мышей экспериментальной группе на 23-и сутки после закрытия модельной ишемизированной раны 3Д тканеинженерной конструкцией, состоящей из коллагена I типа и культивированных аутологических дермальных фибробластов, отделение силиконового кольца вокруг раны, пришитого во время оперативного моделирования ишемизированной раны, наступало на $8,1 \pm 0,10$ сутки, что на $37,65 \pm 0,01$ % раньше, чем у мышей контрольной группы. Кожный дефект закрыт рубцом без четких границ и полностью покрыт шерстью. Биоптаты рубцов на срезах имеют полностью сформированный многослойный плоский ороговевающий эпителий, все четыре слоя которого хорошо развиты и лежат на базальной мембране. Толщина эпидермиса на $17,70 \pm 0,01$ % больше, чем в контрольной груп-

пе (табл. 1). Дериваты кожи в виде волосяных фолликулов проходят сквозь рубец и достигают подкожно-жировой клетчатки (рис. 2). Железы кожи в биоптатах не обнаруживаются. Под эпидермисом в биоптатах рубцов грануляционная ткань, достигшая третьей стадии раневого процесса, заместила плотной волокнистой соединительной тканью. Коллагеновые волокна этой ткани лежат более рыхло, чем в контроле, не образуя строго параллельные ряды (рис. 2), придающих грубость рубцу.

Таблица 1

Толщина эпидермиса, площадь сосудов и коллагеновых волокон в биоптатах ишемизированной раны кожи без лечения и после трансплантации дермального эквивалента с аутологическими фибробластами на 23-и сутки регенеративного гистогенеза

Сутки после операции		Толщина эпидермиса, мкм	Площадь сосудов в дерме, %	Площадь коллагеновых волокон в дерме, %
Без лечения	23	63,09±0,11	1,02±0,01	56,07±0,10
После трансплантации дермального эквивалента с аутологическими фибробластами	23	76,66±0,10*	1,14±0,001*	50,22±0,11*

* Статистически значимые отличия от показателя в контрольной группе $P = 0,05$.

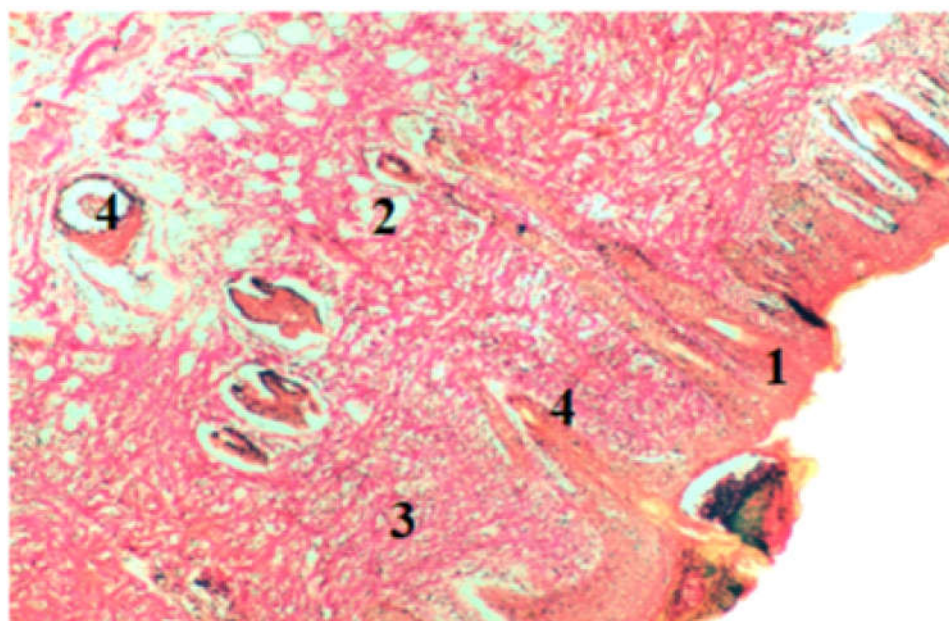


Рис. 2. Экспериментальная группа. Биоптат кожного дефекта на 23-е сутки после трансплантации в ишемизированную рану дермального эквивалента с аутологическими фибробластами. Окраска по Вейгерт-Ван-Гизон. Увеличение: $\times 200$; 1 — формирующийся эпидермис; 2 — кровеносный капилляр; 3 — коллагеновые волокна; 4 — закладка шерстинки.

Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами, на $10,44 \pm 0,01$ % меньше, чем в контрольной группе. Площадь, занимаемая кровеносными капиллярами, на $10,53 \pm 0,02$ % больше, чем в биоптатах без лечения.

Заключение

Закрытие модельной ишемизированной раны живым 3D тканеинженерным конструктом с собственными аутологическими фибробластами ускоряет эпителизацию кожного дефекта статистически значимо на $37,65 \pm 0,01$ % по сравнению с контрольной группой мышей без лечения. На 23-и сутки регенеративного гистогенеза биоптаты покрыты полностью сформированным многослойным плоским ороговевающим эпителием, который статистически достоверно на $17,70 \pm 0,01$ % толще, чем в контрольной группе. Шерстинки присутствуют по всей поверхности биоптатов. Железы кожи отсутствуют. Грануляционная ткань дермы рубцов фиброзирована, однако площадь коллагеновых волокон статистически достоверно на $10,44 \pm 0,01$ % меньше, чем в контрольной группе. Васкуляризация биоптатов более обильная, чем в контроле. Площадь, занимаемая кровеносными сосудами, статистически достоверно больше на $10,53 \pm 0,02$ %, чем в группе без лечения.

Работа поддержана проектом «Сеть академической мобильности «РНИЭМ» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» и выполнена с использованием инфраструктуры НУЗ НКЦ ОАО «РЖД» (г. Москва) и ФГБУН «Институт цитологии РАН» (г. Санкт-Петербург).

Литература

1. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза / Д. Ю. Андреев, Н. В. Абрамова, М. И. Блинова, Г. П. Пинаев. — Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2013. — № 1. — С. 104–107.
2. Барановский, Ю. Г. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели / Ю. Г. Барановский, Ф. Н. Ильченко, Е. Ю. Шаповалова. — Текст : непосредственный // Вестник неотложной и восстановительной хирургии — 2016. — № 2. — С. 258–260.
3. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи / В. Л. Зорин, А. И. Зорина, О. С. Петракова, В. Р. Черкасов. — Текст : непосредственный // Гены & Клетки. — 2009. — № 4. — С. 26–40.
4. Мелешина, А. В. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор) / А. В. Мелешина, А. С. Быстрова, О. С. Роговая. — Текст : непосредственный // Современные технологии в медицине. — 2017. — № 1. — С. 198–218.
5. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы / В. Н. Оболенский, Г. В. Родоман, В. Г. Никитин, М. А. Карев. — Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. — 2009. — № 25. — С. 1647–1663.
6. Морфологическая характеристика заживления ишемизированной экспериментальной раны на 12 сутки после применения ауто- и гетерофибробластов и дермального эквивалента / Е. Ю. Шаповалова, Т. А. Бойко, Ю. Г. Барановский [и др.]. — Текст : непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. — 2017. — № 3. — С. 51–55.
7. Importance of Mimicking Dermal-Epidermal Junction for Skin Tissue Engineering: A Review / M. Aleemardani., M. Z. Trikiж, N. H. Green, F. Claeysens. — Text : visual // Bioengineering. — 2021. — № 11. — P. 148.

8. Tissue Engineered Skin Substitutes / P. Goodarzi, M. Nematizadeh, P. Farazandeh [et al.]. — Text : visual // Adv Exp Med Biol. — 2018. — № 1107. — P. 143-188.
9. Skin tissue engineering—In vivo and in vitro applications / F. Groeber, M. Holeiter, M. Hampel [et al.] — Text : visual // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2011. — № 63. — P. 352–366.
10. Ageing significantly impacts the biomechanical function and structural composition of skin / A. R. Langton, H. K. Graham, C. E. M. Griffiths [et al.]. — Text : visual // Exp. Dermatol. — 2019. — № 28. — С. 981–984.
11. *Shevchenko, R. V.* A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction / R. V. Shevchenko, S. L. James, S. E. James. — Text : visual // J. R. Soc. Interface. — 2010. — № 7. — P. 229–258.
12. *Takeo, M.* Wound healing and skin regeneration / M. Takeo, W. Lee, M. Ito. — Text: visual // Cold Spring Harb. Perspect. Med. — 2015. — № 5. — P. a023267.

Шаповалова Елена Юрьевна — профессор, зав. кафедрой гистологии и эмбриологии, д.мед.н, профессор, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7, тел. +7(978)765-71-96, e-mail Shapovalova_L@mail.ru

**А.Ю.Шоронова, В.А.Акулинин, Л.М.Макарьева, С.С.Степанов, М.С. Коржук,
Д.Б.Авдеев, И.Г.Цускман**

*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Омск, Россия*

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОНОВ И МИКРОСОСУДИСТОЙ СЕТИ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Цель исследования — изучить структурные изменения и дать морфометрическую характеристику нейронов и сосудистой сети сенсомоторной коры (СМК) головного мозга крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ). ТЧМТ моделировали на половозрелых белых крысах Wistar путём удара свободно падающим грузом. Для морфологического исследования использовали гистологические (окраска гематоксилин-эозином, тионином по методу Ниссля и наливка тушью) и морфометрические методы. Исследование проведено на фронтальных срезах в контроле (интактные животные, n=6), через 1 и 3 сут после экспериментального моделирования ТЧМТ (n=30). Морфометрический анализ проведен при помощи программы ImageJ 1.53, проверка статистических гипотез — программы Statistica 8.0. Установлено, что в остром периоде после ТЧМТ общая численная плотность пирамидных нейронов статистически значимо уменьшалась в слое III, а в слое V СМК этого не происходило. Однако, численная плотность нормохромных нейронов значительно уменьшалась в обоих слоях — соответственно на 62,2 % и 68,5 %. Доля сморщенных нейронов в слое III СМК составила 11,9 %, а в слое V СМК — 18,5 % в сравнении контрольным значением общей плотности нейронов. В слое III СМК мелкие пирамидные нейроны быстрее подвергались разрушению. Об этом свидетельствовало высокое содержание в этом слое клеток-теней. В слое V СМК отмечалась тенденция «накопления» трудно утилизируемых крупных пикноморфных нейронов с гомогенизированным ядром и цитоплазмой. Более выраженные деструктивные изменения нейронов слоя III СМК сочетались с уменьшением общей численной плотности проходимых микрососудов. Для слоя V СМК это нехарактерно. В нем превалировали дилатационные изменения микрососудов. После ТЧМТ увеличение содержания гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней на фоне снижения численной плотности нормохромных нейронов свидетельствует о значительной тяжести деструктивных изменений в нервных клетках. В слое III СМК эти изменения связаны с уменьшением общей численной плотности проходимых микрососудов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейроны, цитоскелет, астроглия, наливка сосудов, иммуногистохимия, морфометрия, крысы Wistar.

**A.Yu. Shoronova, V.A. Akulinin, L.M. Makarieva, S.S. Stepanov, M.S. Korzhuk, D.B. Avdeev,
I.G. Tsuskman**

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEURONS AND MICROVASCULAR NETWORK OF THE SENSORIMOTOR CORTEX OF RATS AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

The aim of the study was to study structural changes and to give morphometric characteristics of neurons and the vascular network of the sensorimotor cortex (SMC) of the rat brain after severe traumatic brain injury (TBI). TBI was modeled on sexually

mature white Wistar rats by hitting with a free-falling load. Histological (hematoxylin-eosin, thionin staining by the Nissl method and ink filling) and morphometric methods were used for morphological examination. The study was carried out on frontal sections in the control (intact animals, n=6), 1 and 3 days after experimental modeling of PMT (n=30). Morphometric analysis was carried out using the ImageJ 1.53 program, statistical hypotheses were tested using the Statistica 8.0 program. It was found that in the acute period after PMT, the total numerical density of pyramidal neurons statistically significantly decreased in layer III, while this did not occur in layer V of the SMC. However, the numerical density of normochromic neurons significantly decreased in both layers by 62.2 % and 68.5 %, respectively. The proportion of wrinkled neurons in layer III SMC was 11.9 %, and in layer V SMC — 18.5 % compared to the control value of total neuronal density. In SMC layer III, small pyramidal neurons were subjected to destruction faster. This was evidenced by the high content of shade cells in this layer. Layer V of SMC showed a tendency of «accumulation» of large pycnomorphic neurons with homogenized nucleus and cytoplasm, which were difficult to dispose of. More pronounced destructive changes in the neurons of layer III SMC were combined with a decrease in the total numerical density of passing microvessels. This was uncharacteristic for layer V of SMC. Dilatational changes of microvessels prevailed there. The increased content of hyperchromic wrinkled neurons and shade cells after PMT on the background of the decreased numerical density of normochromic neurons indicates a significant severity of the destructive changes in the nerve cells. In layer III of the SMC, these changes are associated with a decrease in the total numerical density of microvessels.

Key words: *craniocerebral injury, neurons, cytoskeleton, astroglia, vascular infusion, immunohistochemistry, morphometry, Wistar rats.*

Введение

Изучение последствий тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) остается актуальной проблемой современной медицины [8, 12]. По данным имеющихся исследований, наибольшее патогенетическое значение при развитии посттравматической ишемии и гибели нейронов головного мозга играет микрососудистый компонент и связанные с ним нейроглиальные клетки [4, 5, 14–16]. В остром периоде травмы из-за повреждения гематоэнцефалического барьера и повышения его проницаемости развивается вазогенный отек. Первоначально жидкость накапливается в нейроглии [6, 13]. При переходе жидкости во внутриклеточное пространство нейронов присоединяется цитотоксический отек [2, 9]. В результате активации хорошо изученных каскадных механизмов первичного и вторичного ишемического повреждения при ТЧМТ в патологический процесс вовлекаются все отделы головного мозга, но наиболее сильно и необратимо изменяются нервная ткань неокортекса [7, 10].

В связи с этим актуальным является изучение особенностей морфологических и морфометрических характеристик нейронов и микрососудистой сети коры головного мозга крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы.

Цель исследования

Изучение состояния микрососудистой сети и пирамидных нейронов слоев III и V сенсомоторной коры (СМК) головного мозга крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы, вызванной ударом цилиндрического груза по зафиксированной голове.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», одобрено этическим комитетом университета (протокол № 112 от 26 сентября 2019 года). В качестве экспериментальных животных использовали аутбредных крыс (самцы, сток Wistar, альбиносы) массой 350–400 грамм, возрастом 15–20 недель. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Международного комитета по работе с лабораторными животными, поддержанных ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

ТЧМТ моделировали путем дозированного механического воздействия груза на затылочно-теменную область коры полушарий для формирования контузионного очага повреждения (Заявка на регистрацию изобретения № 2021131039 от 25.10.2021 г.). Перед проведением эксперимента и забора материала была проведена наркотизация животного введением в/м Zoletil 100 (в дозировке 10 мг/кг). Действие глубокой анестезии проявлялось каталепсией и анальгезией в виде отсутствия роговичного рефлекса, потерей болевой чувствительности и полной ригидностью мышц. Крыс фиксировали на операционном столике с амортизирующей подушкой из губчатого материала для исключения переломов нижней челюсти. Приподняв штангу с ударной площадкой, ориентировали устройство ударной площадкой в проекции черепа животного, аккуратно опуская штангу с ударной площадкой на затылочно-теменную область головы. Груз массой 586 грамм устанавливали на высоту 35 см и опускали по направляющей штанге для осуществления повреждения ударной площадкой.

Контролем служили интактные крысы без ТЧМТ (n=6). Через 1 (n=6) и 3 (n=6) сут животных наркотизировали, после введения в сосудистое русло 100–125 мл раствора 0,9 % NaCl и Фрагмина (5000 единиц), мозг фиксировали перфузией 30 мл 4 % раствора параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,2–7,4) под давлением 90–100 мм рт. ст. в течение 15 мин. После извлечения головной мозг помещали в аналогичный фиксатор и хранили в холодильнике при температуре + 4°C. Материал заключали в гомогенизированный парафин (HISTOMIX®). На уровне 1,2 – (-3,0) мм от Брегмы готовили серийные фронтальные срезы толщиной 4 мкм с помощью микротомы HM 450 (Thermo) [11]. Далее срезы окрашивали гематоксилин-эозином и тионином по Нисслю.

Для выявления сосудистой сети использовали наливку сосудов головного мозга предварительно нагретым на водяной бане раствором гистологической черной туши HISTOSAFE® с 10 % желатином через восходящую аорту. Через 1,5–2 ч после перфузии производили декапитацию, вскрывали черепную коробку, извлекали головной мозг и помещали его в 4 % раствор параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,2–7,4). Материал хранили в холодильнике при температуре + 4С. Через сутки полученный материал заключали с помощью автомата «STP 120» в гомогенизированный парафин (HISTOMIX®). Серийные фронтальные срезы толщиной 125 мкм готовили с помощью микротомы HM 450 (Thermo) на уровне СМК [11].

Препараты фотографировали на микроскопе Leica DM 1000 (камера GXCAM-DM800 Unique Wrap-Around 8MP AUTOFOCUS USB, pixel size 1.4 \times 1.4 mm), изображение сохраняли в файлах с расширением tiff (2592 \times 1944 пикселей), затем в Photoshop CC размерность увеличивали (до 3780 \times 2835 пикселей/см, разрешение 600 пикселей/дюйм).

Качественную и морфометрическую оценку клеток СМК проводили на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином и тионином по методу Ниссля. Определяли общую численную плотность пирамидных нейронов, а также численную плотность и содержание нормо-, гипер-, гипохромных и клеток-теней в слоях III и V СМК. Морфометрическое исследование микрососудистой сети проводили при помощи программы ImageJ 1.53. На каждый слой по группе использовали по 25–30 случайно отобранных полей зрения (область интереса, ROI) СМК большого мозга крыс с обеих сторон (симметрично).

Проверку статистических гипотез осуществляли непараметрическими критериями (Колмогорова-Смирнова, Wilcoxon, Mann-Whitney U-test, ANOVA Kraskel-Wallis, корреляционный анализ по Спирмену) с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft). Количественные данные в исследовании представлены: медиана (*Me* – 50 % квартиль, *Q2*), интерквартильный разброс (*Q1-Q3* – 25–75 % квартили), (Min-Max), процентная доля (%). Проблема множественного сравнения решалась путем использования ANOVA Kraskel-Wallis [1].

Результаты и обсуждение

В контроле на срезах СМК преобладали нормохромные пирамидные нейроны с крупным ядром и ядрышком. В перикарионе ядро занимало практически все пространство (рис. 1а). Нормохромные нейроны преобладали, были расположены группами равномерно во всех слоях СМК.

В остром периоде после тяжелой ЧМТ деструктивным изменениям подвергались все структурные компоненты нервной ткани и микрососудистого русла. Появлялись нейроны с де- (гиперхроматоз) и гипергидратационными (гипохромные, клетки-тени) изменениями перикариона, набуханием, деформацией и смещением ядра, вакуолизацией, кариорексисом и кариолизисом. Встречались нейроны в процессе фагоцитоза и апоптоза. Отмечалось высокое содержание глиальных клеток (рис. 1б). Все это свидетельствовало о развитии типичных ишемических изменений, которые хорошо описаны в литературе [5, 10, 14]. Вышеперечисленные изменения свидетельствовали о протекании некротических/дистрофических гидропических и дегидратационных процессов со значительными изменениями объемов перикарионов, нейропиля и микрососудов.

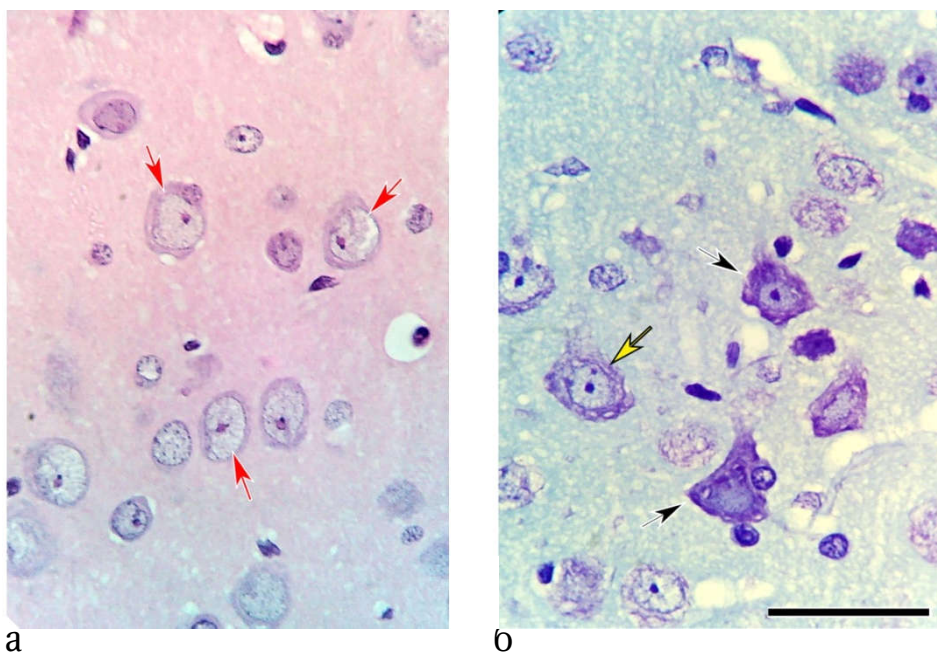


Рис. 1. Слой V СМК головного мозга в контроле и через 1 сут после ТЧМТ: в контроле преобладание нормохромных нейронов (красная стрелка), после травмы — нейронов с признаками дегенеративных изменений, большое количество глиальных клеток. Гиперхромные сморщенные нейроны (черная стрелка) с изменением формы, вакуолизация цитоплазмы (желтая стрелка). Окраска гематоксилин-эозином (а) и тионином по методу Ниссля (б), объектив $\times 100$, шкала — 50 мкм

По данным морфометрического анализа, через 3 суток после ЧМТ общая численная плотность пирамидных нейронов в слое III СМК снижалась на 13,3 %, а в слое V СМК — увеличивалась на 19,2 % (табл. 1). При этом численная плотность нормохромных нейронов значительно уменьшалась в обоих слоях: на 62,2 % в слое III и 68,5 % — слое V СМК (табл. 2). Вероятно, подобные парадоксальные изменения в слое V СМК были связаны с уплотнением расположения сморщенных нейронов и уменьшением объема их перикарионов в результате дегидратации (рис. 1б). В слое III СМК доля сморщенных нейронов составила 11,9 %, а в слое V СМК — 18,5 % в сравнении контрольным значением общей плотности нейронов (табл. 3). В слое III СМК мелкие пирамидные нейроны, вероятно, быстрее подвергались элиминации путем некроза и фагоцитоза. Об этом свидетельствовало высокое содержание в этом слое клеток-теней (табл. 4). В слое V СМК отмечалась тенденция «накопления» трудно утилизируемых крупных пикноморфных нейронов с гомогенизированным ядром и цитоплазмой.

Таблица 1

**Общая численная плотность нейронов (на 1 мм²)
в слое III и V СМК мозга крыс после ТЧМТ, Q2 (Q1-Q3)**

Группы	Слои			
	III		V	
Контроль	837 (810–858,6)		437,4 (405,0–486,0)	
1 сут	656,1 (611,6–684,5)	$p=0,0001^*$	475,2 (453,6–496,8)	$p=0,0001^*$
3 сут	726,3 (707,4–760,1)	$p=0,0001^*$, $p=0,0001^\wedge$	521,1 (498,2–556,2)	$p=0,0001^*$ $p=0,0001^\wedge$

* – сравнение с контролем, ^ – с предыдущим сроком (критерий Манна-Уитни); различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Примечание. Q2 – медиана, Q1 – нижний, Q3 – верхний квантили.

Таблица 2

**Численная плотность нормохромных нейронов (на 1 мм²)
в слое III и V СМК мозга крыс после ТЧМТ, Q2 (Q1-Q3)**

Группы	Слои			
	III		V	
Контроль	815,4 (791,1–837)		410,4 (378–460,4)	
1 сут	324 (298,4–345,6)	$p=0,0001^*$	118,8 (113,4–129,6)	$p=0,0001^*$
3 сут	307,8 (293–313,2)	$p=0,0001^*$ $p=0,06^\wedge$	129,6 (114,8–145,8)	$p=0,0001^*$ $p=0,06^\wedge$

* – сравнение с контролем, ^ – с предыдущим сроком (критерий Манна-Уитни); различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Примечание. Q2 – медиана, Q1 – нижний, Q3 – верхний квантили.

Таблица 3

**Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов (на 1 мм²)
в слое III и V СМК мозга крыс ТЧМТ, Q2 (Q1-Q3)**

Группы	Слои			
	III		V	
Контроль	10,8 (10,8–16,2)		16,2 (16,2–16,2)	
1 сут	97,2 (86,4–112,05)	$p=0,0001^*$	81,0 (54,0–86,4)	$p=0,0001^*$
3 сут	81 (71,6–91,8)	$p=0,0001^*$ $p=0,0007^\wedge$	54,0 (48,6–59,4)	$p=0,0001^*$ $p=0,02^\wedge$

* – сравнение с контролем, ^ – с предыдущим сроком (критерий Манна-Уитни); различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Примечание. Q2 – медиана, Q1 – нижний, Q3 – верхний квантили.

**Численная плотность клеток-теней (на 1 мм²)
в слое III и V СМК мозга крыс после ТЧМТ, Q2 (Q1-Q3)**

Группы	Слой			
	III		V	
Контроль	0-3		0-2	
1 сут	59,4 (54-64,8)		75,6 (64,8-86,4)	
3 сут	110,7 (94,5-118,8)	$p=0,0001^{\wedge}$	86,4 (75,6-117,5)	$p=0,0007^{\wedge}$

[^] – сравнение с предыдущим сроком (критерий Манна-Уитни); различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Примечание. Q2 – медиана, Q1 – нижний, Q3 – верхний квартили.

Выявленные различия ответной реакции пирамидных нейронов слоя III и V СМК на ТЧМТ в определенной степени могли быть связаны с различиями изменений общей численной плотности и относительной площади срезов микрососудистой сети на этих уровнях СМК, выявленных нами с помощью её перфузии тушью (рис. 2).

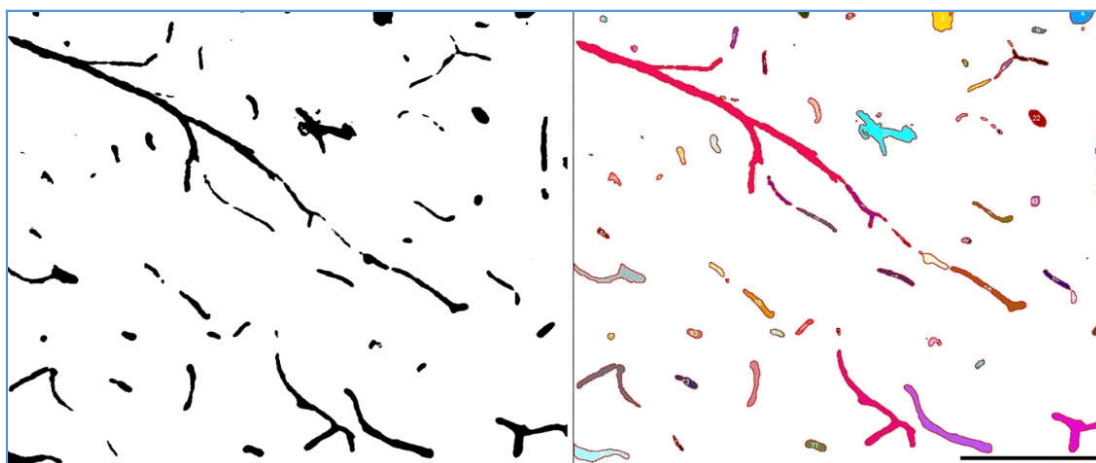


Рис. 2. Заполненные тушью участки микрососудистой сети в плоскости среза слоя III СМК мозга крыс через 1 сут после ТЧМТ. Цветом показано многообразие форм и размеров анализируемых фигур (ImageJ 1.53). Объектив $\times 40$, шкала – 80 мкм

По данным морфометрического анализа, в слое III СМК в левом и правом полушарии выявили статистически значимое уменьшение общей численной плотности проходимых микрососудов (вероятно вследствие окклюзии периваскулярным отеком или разрушения). При этом их относительная площадь/объем увеличивалась, что, свидетельствовало об их расширении (дилатации) (рис. 3). Вполне возможно сочетание окклюзии микрососудов и их расширения.

Для слоя V СМК была выявлена иная закономерность: общая численная плотность срезов микрососудов значимо не изменялась ни через 1, ни через 3 сут после ТЧМТ. Однако в этот период их относительная площадь была статистически значимо выше контрольного значения (рис. 3).

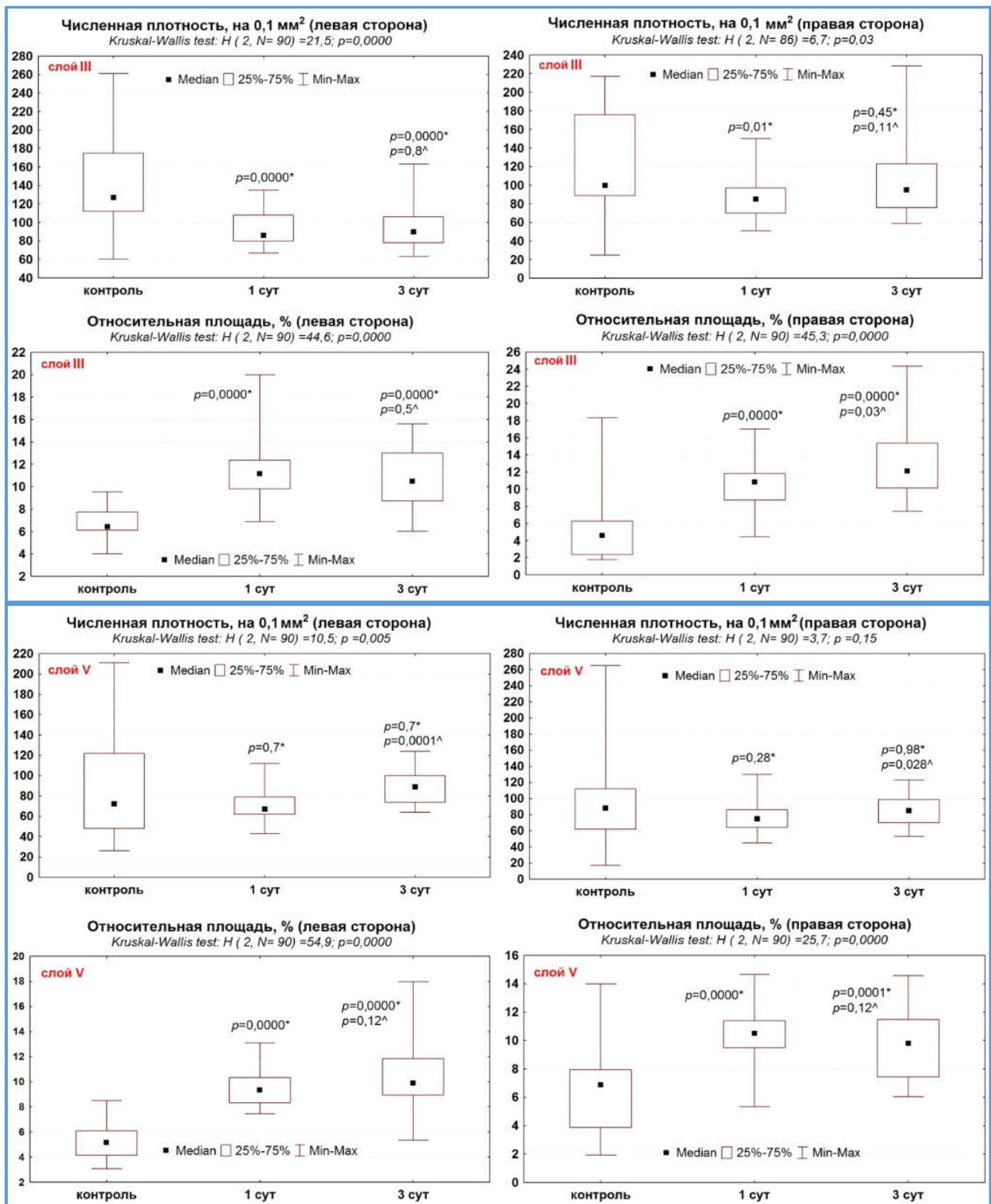


Рис. 3. Морфометрическая характеристика микрососудистой сети в слое III СМК мозга крыс в контроле, через 1 и 3 сут после ТЧМТ

Примечание. * — сравнение с контролем, ^ — с предыдущим сроком (критерий Манна-Уитни), различия статистически значимы при $p < 0,05$. Материал предоставили как медиану (Me) (Q2), 25–75 % квантили (Q1-Q3) и диапазон без выбросов (Min-Max). Множественное сравнение между всеми группами с помощью ANOVA Краскела-Уоллиса.

В слое III СМК через 3 сут после ТЧМТ выявлена слабая положительная корреляционная связь (Спирмен: $r=0,47$; $p=0,01$) между общей численной плотностью срезов сосудов и их относительной площадью. То есть, изменение (увеличение) численной плотности срезов сосудов сопровождалось увеличением их относительной площади. Для слоя V СМК подобных связей выявлено не было. Это также свидетельствовало о существовании различий реакции на ТЧМТ разных уровней СМК.

В результате использованной нами модели ТЧМТ, несмотря на центральную локализацию вектора повреждающего фактора, было отмечено формирование асимметрии ответных изменений микрососудистой сети. Выявлены статистически значимые различия между правым и левым полушарием по переменной «относительная площадь сосудов» в слое III СМК (Wilcoxon, $p=0,02$) через 3 сут и в слое V СМК (Wilcoxon, $p=0,016$) через 1 сут. Однако, связать это с количественными изменениями нейронов в соответствующих полушариях не удалось.

Таким образом, нами установлено, что более выраженные деструктивные изменения нейронов слоя III СМК сочетались с уменьшением общей численной плотности проходимых микрососудов. Для слоя V это не было характерно. В нем превалировали дилатационные изменения.

Заключение

Таким образом, в остром периоде после ТЧМТ в слое III и V СМК, на фоне гидропической дистрофии, были выявлены гипер- и гипохронные нейроны, клетки-тени, цитоморфологическая характеристика которых свидетельствовала об их прижизненных дегенеративных изменений. В пользу этого было увеличение количества астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов. После ТЧМТ на фоне подобных изменений только в слое III СМК снижалась общая численная плотность нейронов. Необратимым деструктивным изменениям подвергались нейроны уже через 1 сут после травмы. При этом доля нормохромных нейронов в слое III и V СМК резко уменьшалась. Выявлено, что изменения микрососудистого русла слоя III в большей степени способствовали нарушениям его проходимости, а, следовательно, и гибели сохранившихся нейронов. Закономерности формирования проявлений отека-набухания после ТЧМТ более подробно изложены нами ранее [3]. Предложенная концепция о плейотропности морфологических изменений, связанных с развитием отека-набухания, де- и гипергидратационными процессами, согласуется с результатами, изложенными в настоящем исследовании.

Литература

1. Боровиков, В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. — 2-е изд. — Санкт-Петербург : Питер, 2003. — 688 с. — ISBN 5-272-00078-1. — Текст : непосредственный.
2. Задворнов, А. А. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — № 14 (3). — С. 44–50.
3. Морфофункциональная характеристика отека-набухания коры головного мозга белых крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы без и на фоне применения L-ли-

- зина эсцината / И. П. Кошман, С. С. Степанов, А. Ю. Шоронова [и др.]. — Текст : непосредственный // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. — 2020. — № 9 (2). — С. 251–258.
4. Нейро-глио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии / А. С. Степанов, В. А. Акулинин, А. А. Мыщик [и др.]. — Текст : непосредственный // Общая реаниматология. — 2017. — № 12 (4). — С. 6–17.
 5. Alves, J. L. Blood-brain barrier and traumatic brain injury / J. L. Alves. — Text : visual // J Neurosci Res. — 2014. — 92 (2) : 141–147.
 6. Anderson, M. A. Heterogeneity of reactive astrocytes / M. A. Anderson, Y. Ao, M. V. Sofroniew. — Text : visual // Neurosci Lett. — 2014. — 565 : 23–29.
 7. Spatial patterns of progressive brain volume loss after moderate-severe traumatic brain injury / J. H. Cole, A. Jolly, S. Simoni de [et al.]. — Text : visual // Brain. 2018. — 141 (3) : 822–836.
 8. Dixon, K. J. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury / K. J. Dixon. — Text : visual // Phys Med Rehabil Clin N Am. — 2017. — 28 (2) : 215–225.
 9. Stokum., J. A. Molecular pathophysiology of cerebral edema / Jesse A Stokum., Volodymyr Gerzanich., J Marc Simard. — Text : visual // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2016. — 36 (3) : 513–538.
 10. Harris, T. C. The Shrinking Brain: Cerebral Atrophy Following Traumatic Brain Injury / T. C. Harris, R. Rooij de, E. Kuhl. — Text : visual // Ann Biomed Eng. — 2019. — 47 (9) : 1941–1959.
 11. Paxinos, G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. — 5th ed. — San Diego : Elsevier Academic Press, 2005. — Text : visual.
 12. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae / D. Pavlovic, S. Pekic, M. Stojanovic, V. Popovic // Pituitary. — Text : visual . — 2019. — 22 (3) : 270–282.
 13. Pekny, M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits / M. Pekny, M. Pekna M. — Text : visual // Physiol Rev. — 2014. — 94 (4) : 1077–1098.
 14. Susanne, M. S. Identification of the Vascular Source of Vasogenic Brain Edema following Traumatic Brain Injury Using In Vivo 2-Photon Microscopy in Mice / M. S. Susanne, G. Micaela, P. Nikolaus. — Text : visual // Journal of Neurotrauma. — 2015. — 32 (13) : 990–1000.
 15. Si, Yun Ng Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets / Si Yun Ng, Yiu Wah Lee Alan. — Text : visual // Front. Cell. Neurosci. — 2019. — 13 : 528.
 16. Van den Bedem, H. Molecular mechanisms of chronic traumatic encephalopathy / H. Van den Bedem, E. Kuhl. — Text : visual // Curr. Opin. Biomed. Eng. — 2017. — 1 : 23–30.

Шоронова Анастасия Юрьевна — ассистент (аспирант) кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ОмГМУ. Адрес: Ул. Ленина, 12, Омск, 644099. Тел: 23-92-98. E-mail: nastasya1994@mail.ru

Н.В. Шатунова, А.А. Созыкин, И.С. Евлахова

Ростовский государственный медицинский университет

РЕОРГАНИЗАЦИЯ МЕЖМИОЦИТАРНЫХ КОНТАКТОВ В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ПОВРЕЖДЕННОМ ЭМБРИОНАЛЬНОМ МИОКАРДЕ У ПТИЦ

Показатель смертности населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы остается стабильно высоким, а в некоторых странах имеет тенденцию к росту. Вследствие этого изучение различных аспектов нормального и посттравматического кардиомиогенеза остается актуальным. В нашей научной экспериментальной работе при помощи прицельной световой и электронной микроскопии, внутриклеточной морфометрии исследованы сердца 12-и зародышей кур 3-х — 4-х суток инкубации, забранных через 24, 36, 48, 72 часа и, в те же сроки, у 12 зародышей после точечной электротравмы стенки сердца *Gallus domesticus* L. Установлено, что кардиомиогенные клетки на ранних стадиях развития миокарда у куриных эмбрионов интегрируются смежными участками плазмолемм с помощью различных межклеточных соединений механического и коммуникативного видов. При моделировании экспериментального повреждения в стенке эмбрионального миокарда выявлены проявления ультраструктурной «раздифференцировки» кардиомиоцитов с вовлечением структур межмиоцитарных контактов, не нарушающих основные процессы цитодифференцировки сердечных мышечных клеток.

Ключевые слова: кардиомиогенез, миокард, экспериментальная термотравма, миокард.

N.V. Shatunova, A.A. Sozykin, I.S. Evlakhova

Rostov State Medical University

REORGANIZATION OF INTERMYOCYTIC CONTACTS IN DEVELOPING AND EXPERIMENTALLY DAMAGED EMBRYONIC MYOCARDIUM IN BIRDS

The mortality rate of the population from diseases of the cardiovascular system remains consistently high, and in some countries it tends to increase. As a result, the study of normal and post-traumatic patterns of various aspects of cardiomyogenesis remains relevant. In our scientific experimental work, the hearts of 12 embryos of chickens from 3 to 4 days of incubation were examined, taken after 24, 36, 48, 72 hours and, at the same time, in 12 embryos after a point electrotrauma of the heart wall of *Gallus domesticus* L. Methods of targeted light and electron microscopy, intracellular morphometry were used to study the obtained fragments of the organ. It was found that cardiomyogenic cells at the early stages of myocardial development in chickens are integrated by adjacent sections of plasmolemmas using various intercellular compounds of mechanical and communicative types. When modeling experimental damage in the wall of the embryonic myocardium, manifestations of ultrastructural «differentiation» of cardiomyocytes with the involvement of structures of intermyocyte contacts that do not violate the basic processes of cytodifferentiation of cardiac muscle cells were revealed.

Key words: cardiomyogenesis, myocardium, experimental thermotrauma, myocardium.

Введение

На современном этапе терапии хронической сердечной недостаточности применение кардиомиопластики в поврежденном сердце актуально из-за растущего показателя смертности населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Результаты исследований раннего морфогенеза сердца у позвоночных животных свидетельствуют о том, что их малодифференцированные кардиомиоциты способны к митозу *in vitro* [2,3], и даже к моделированию органа [4,5]. Допуская вероятность существования онтогенетически равнодифференцированных популяций кардиомиоцитов зародышей человека и других биологических видов позвоночных на относительно сходных этапах морфогенеза их миокарда, вполне вероятно и решение проблемы целенаправленной имплантации эмбриональных кардиомиоцитов позвоночных в сердце человека при лечении инфаркта миокарда.

Цель исследования

Изучить у эмбрионов домашних кур в сравнительном аспекте межклеточные взаимодействия в нормальном кардиомиогенезе по ходу раннего онтогенеза и в условиях локальной термотравмы.

Материал и методы

Исследованы сердца 12-и зародышей кур 3-х и 4-х суток инкубации, забранных через 24, 36, 48, 72 часа и, в те же сроки, у 12 куриных зародышей после точечной электротравмы стенки сердца *Gallus domesticus* L.

Результаты исследования

Нами установлено, что в указанные сутки раннего эмбрионального кардиомиогенеза, миокард сердечной стенки состоит из ещё активно размножающихся малодифференцированных кардиомиоцитов, образующих миокардиальные трабекулы, покрываемые эндокардиальным гелем и эндотелиоцитами примитивного эндокарда. Малодифференцированные и дифференцирующиеся сердечные мышечные клетки интегрируются участками смежных плазмолемм в целостную, многоклеточную тканевую агломерацию. Сопровождается этот процесс последовательным образованием адгезивных удлиняющихся межмиоцитарных соединений. Наряду с ними обнаруживаются и простые десмосомальные контакты. К 4-м суткам развития в миокарде куриных эмбрионов между смежными сердечными миоцитами, появляются плотные и «щелевые» контакты, а также «*zonae adherents*» в сочетании с проявлениями миофибриллогенеза (рис.1.).

После изучения экспериментального материала, нами установлено, что через 24–36 часов после нанесения локальной термотравмы миокарда, в прираневах сердечных мышечных клетках обнаруживаются явления «раздифференцировки», затрагивающие кроме внутриклеточной перестройки также и ультраструктуру межмиоцитарных контактов. В отдельных участках трабекулярного миокарда наблюдается сходное «упрощение» контактных взаимоотношений до простых и адгезивных, характерных для раннего кардиомиогенеза. Через 48 часов и, тем более, через 72 часа после нанесения травмы, масштабы «расформирования» меж-

клеточных контактов значительно уменьшаются, а их ультраструктура ремоделируется, становясь характерной для эмбрионального миокарда.

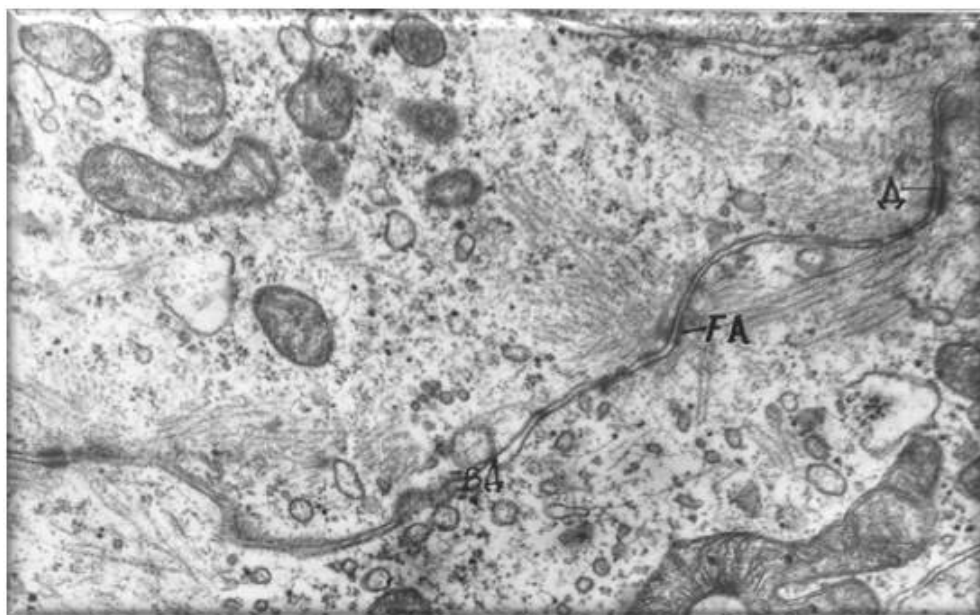


Рис.1. Формирование различных видов контактных взаимодействий: Д – десмосомы, ФА – зона вхождения) филаментов у кардиомиобластов в развивающемся миокарде птиц, 4–5сутки эмбриогенеза. Контроль. Электронная микрофотография ≈ 23000

Выводы

1. Кардиомиогенные клетки на ранних стадиях развития миокарда у кур интегрируются с помощью проводниковокоммуникативных и механических межклеточных соединений. При моделировании экспериментального повреждения в стенке эмбрионального миокарда визуально констатируются несомненные проявления ультраструктурной «раздифференцировки» кардиомиоцитов с вовлечением структур межмиоцитарных контактов.
2. Очаговое температурное воздействие не оказывает существенного влияния на течение кардиомиогенеза, однако часть дифференцирующихся кардиомиоцитов претерпевают ряд структурных преобразований, касающихся временного упрощения межмиоцитарных соединений.

Литература

1. Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы / О. А. Большедворская, К. В. Протасов, П. С. Улыбин, В. В. Дворниченко. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 39-46.
2. Изучение взаимосвязи метаболических, воспалительных и регенеративных процессов на модели культивируемых кардиомиоцитов человека / А. Д. Воронова, О. В. Степанова, Т. Г. Куликова, Т. В. Кузнецова. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 2-2. – С. 26.
3. Особенности экспрессии CD68, CD117, P53, KI-67 в миокарде при синдроме внезапной смерти детей / И. А. Коломоец, Д. В. Горностаев, Х. А. Аванесян [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2021. – Т.16. – С. 34.

4. Кузмин, В. С. Молекулярные механизмы онтогенеза ритмоводителя сердца у позвоночных животных / В. С. Кузмин, А. А. Каменский. — Текст : непосредственный // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. — 2021. — Т. 76, № 4. — С. 183-201.
5. Хлопонин, П. А. Малодифференцированные кардиомиоциты в нормальном и репаративном кардиомиогенезе / П. А. Хлопонин. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века. Вып. 3. Сборник научных трудов: «Актуальные вопросы преподавания морфологических дисциплин с использованием современных технологий. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии» (220 лет со дня рождения профессора МХА К.М. Бэра) / под ред. И. А. Одинцовой. С. В. Костюкевича. — Санкт-Петербург : ДЭАН, 2012. — С. 88–94.
6. Хлопонин, П. А. Сравнительно-морфологические аспекты гистогенеза и реактивных изменений мышечной ткани сердца позвоночных / П. А. Хлопонин. — Текст : непосредственный // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2012. — № 2. — С. 62-68.
7. Шахов, В. П. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии / В. П. Шахов, С. В. Попов. — Томск : STT, 2004. — 170 с. — ISBN 5-93629-171-5. — Текст : непосредственный.

*Созыкин Александр Александрович (контактное лицо) — к.м.н., заведующий кафедрой гистологии цитологии и эмбриологии РостГМУ 89281088928
Aleks_sozykin@mail.ru*

Н.Н.Шевлюк, Е.В.Блинова, М.Ф.Рыскулов

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Оренбург, Россия*

АДАПТИВНЫЕ И РЕАКТИВНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ МУЖСКОЙ И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

С использованием обзорных гистологических, иммуноцитохимических и морфометрических методов исследована морфофункциональная характеристика органов размножения мелких млекопитающих в условиях антропогенно трансформированных экосистем (зоны влияния предприятий черной и цветной металлургии, газоперерабатывающего завода; урбанизированные экосистемы крупного города). Установлено, что в семенниках животных, населяющих антропогенно нарушенные экосистемы отмечается возрастание доли извитых семенных канальцев, в которых выражены процессы деструкции сперматогенного эпителия. В выносящих канальцах и протоке придатка семенника выявлены очаговая деструкция эпителиального пласта, снижение высоты эпителия, уменьшение численности сперматозоидов в просвете канальцев, возрастание доли половых клеток с признаками деструкции. В яичниках половозрелых самок у всех исследованных видов из антропогенно нарушенных экосистем деструктивные процессы выражены более рельефно по сравнению с самцами. Наиболее характерным морфологическим отличием структур яичников самок являлось сниженное количество фолликулов в корковом веществе. У исследованных особей отмечено снижение толщины стенки матки (за счет снижения толщины эндометрия и миометрия). В эндометрии матки небеременных мышей наблюдалась очаговая десквамация эпителия, снижение площади желез, очаговая лейкоцитарная инфильтрация. Определен диапазон адаптационных возможностей у изученных видов мелких млекопитающих, обитающих в зонах влияния факторов антропогенной среды.

Ключевые слова: антропогенные факторы, мелкие млекопитающие, семенники, придаток семенника, яичники, матка, адаптивные и реактивные изменения.

N.N.Shevlyuk, E.V.Blinova, M.F.Ryskulov

Orenburg state medical University, Orenburg, Russia

ADAPTIVE AND REACTIVE TRANSFORMATIONS OF THE ORGANS OF THE MALE AND FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM OF SMALL MAMMALS UNDER THE INFLUENCE OF ANTHROPOGENIC FACTORS

The morphofunctional characteristics of the reproductive organs of small mammals under conditions of anthropogenically transformed ecosystems (zones of influence of ferrous and non-ferrous metallurgy enterprises, gas processing plants; urbanized ecosystems of a large city) were studied using histological, immunocytochemical and morphometric methods. It was found that in the testes of animals inhabiting anthropogenically disturbed ecosystems, there is an increase in the proportion of convoluted seminal tubules, in which the processes of destruction of spermatogenic epithelium are expressed. Focal destruction of the epithelial layer, a decrease in the height of the epithelium, a decrease in the number of spermatozoa in the lumen of the tubules, an increase in the proportion of germ cells with signs of destruction were revealed in the outputting tubules and the duct of the appendage of the testis. In the

ovaries of mature females in all studied species from anthropogenically disturbed ecosystems, destructive processes are more pronounced in comparison with males. The most characteristic morphological difference in the ovarian structures of females was a reduced number of follicles in the cortical substance. In the studied individuals, a decrease in the thickness of the uterine wall was noted (due to a decrease in the thickness of the endometrium and myometrium). In the endometrium of the uterus of non-pregnant mice, focal desquamation of the epithelium, a decrease in the area of the glands, and focal leukocyte infiltration were observed. The range of adaptive capabilities of the studied species of small mammals living in the zones of influence of factors of the anthropogenic environment is determined.

Key words: anthropogenic factors, small mammals, testes, testis appendage, ovaries, uterus, adaptive and reactive changes.

Введение

Одним из актуальных направлений современной биологической науки, нацеленным на сохранение биоразнообразия, на сохранение видов с низкой численностью, является изучение биологии размножения [3–6, 11].

Исследованию вопросов морфофункциональной организации органов размножения млекопитающих животных посвящена обширная литература [1, 2, 7–10 и др.]. Однако, некоторые аспекты гистофизиологии репродуктивной системы мелких млекопитающих, обитающих в антропогенно нарушенных экосистемах отражены в морфологической литературе достаточно слабо.

Цель исследования

Изучение биологии размножения мелких млекопитающих, испытывающих влияние антропогенных факторов среды обитания.

Материал и методы

Материалом исследования служили семенники с придатками, яичники и матки половозрелых животных — представителей различных отрядов класса млекопитающих: домовый мыши (*Mus musculus* Linnaeus, 1758), обыкновенной бурозубки (*Sorex araneus* Linnaeus, 1758), полевой мыши (*Apodemus agrarius* Pallas, 1771), малой лесной мыши (*Apodemus uralensis* Pallas, 1811), обыкновенной полевки (*Microtus arvalis* Pallas, 1778), рыжей полевки (*Clethrionomys glareolus* Schreber, 1780), степной пеструшки (*Lagurus lagurus* Pallas, 1773), обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus* Pallas, 1770).

Сбор материала осуществляли в период с апреля по ноябрь сезонов 2015–2021 гг. Материал от мелких млекопитающих естественных и техногенных экосистем был собран в регионах Оренбургской области. Были исследованы семенники с придатками, яичники, матки мелких млекопитающих, населяющих антропогенно трансформированные экосистемы (зона влияния металлургического комбината «Уральская сталь», г. Новотроицк; зона влияния Медногорского медно-серного комбината, г. Медногорск; зона влияния Оренбургского газоперерабатывающего завода; урбанизированные экосистемы г. Оренбурга). Отлов животных проводили на расстоянии 3–10 км от предприятий. В качестве контрольных исследовали млекопитающих тех же видов, населяющих экологически благополучные регионы в Саракташском, Илекском и Ташлинском районах.

При обработке полученного материала использовали обзорные гистологические, иммуноцитохимические и морфометрические методы. Для светооптических исследований материал фиксировали в 10–12 % водном растворе нейтрального формалина, спирт-формоле, жидкости Буэна. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином.

На срезах семенников определяли площадь среза, занимаемую извитыми семенными канальцами и интерстициальной соединительной тканью (процентное соотношение). Количественный анализ инкреторной активности семенников включал подсчет клеток Лейдига на единице площади (на площади квадрата со стороной 35 мкм); на той же условной единице площади срезов подсчитывали количество интерстициальных эндокриноцитов, проявляющих морфологические эквиваленты высокой функциональной активности (функционально высоко активными считали эндокриноциты средних и крупных размеров с развитой цитоплазмой, имеющие светлые крупные ядра с выраженным эухроматином в ядре). Измеряли линейные и объемные показатели ядер клеток Лейдига. В зависимости от формы клеток и их ядер объемы интерстициальных эндокриноцитов находили по формуле эллипса или шара. Для количественной оценки генеративной активности семенников осуществляли измерение диаметров извитых семенных канальцев (на строго поперечных срезах).

На гистологических срезах яичников определяли относительные площади, приходящиеся на корковое и мозговое вещество, проводили подсчет фолликулов разных стадий развития, выявляли соотношение площадей, приходящихся на срезах на герминативные и эндокринные структуры.

В гистологических препаратах матки определяли плацентарные пятна, характер циклических изменений в эндометрии.

С использованием иммуноцитохимических методов в исследуемых органах рыжей полевки и малой лесной мыши с помощью наборов реактивов фирмы «DakoCytomation» (США) определяли выраженность экспрессии белков, являющихся маркерами про- и антиапоптотической активности (P53 и bcl2), а также маркера пролиферативной активности белка ki67. Результаты иммуногистохимических реакций учитывали путем подсчета клеток, дающих позитивную реакцию при соответствующем окрашивании (подсчитывали количество маркированных клеток на 1000 клеток в случайно выбранных полях зрения). Результаты подсчета выражали в процентах.

Полученные результаты обрабатывали на персональном компьютере по правилам параметрической статистики, с использованием критериев оценки достоверности результатов по Стьюденту, с учетом вариабельности первичных измеряемых объектов и индивидуальной изменчивости.

Результаты и обсуждение

Согласно нашим данным, доля ежегодно участвующих в репродукции самцов и самок исследованных видов грызунов и насекомоядных в экологически благополучных регионах не превышает 70 %. Что же касается техногенно преобразован-

ных экосистем, то в этих экосистемах доля размножающихся самцов и самок превышает таковую для естественных неизменных экосистем, приближаясь к 100 %. Следует отметить, что при наличии достаточного количества кормовой базы у исследованных мелких млекопитающих размножение наблюдалось в течение всего года (например, в постройках, складских помещениях).

Отмечаемая нами интенсификация процессов репродукции, проведении процессов размножения в более сжатые сроки, может иметь своим следствием возможное снижение продолжительности жизни на фоне интенсификации жизненных проявлений. Некоторое снижение длительности времени, приходящееся на размножение, направлено в первую очередь на увеличение времени и энергии особей на выполнение функций других систем организма (пищеварительной, сердечно-сосудистой, эндокринной и др.), связанных с обеспечением выживания каждой конкретной особи.

Наши данные согласуются с данными Байтимириной Е.А. и соавт. [1], которые показали, что в экосистемах, в пределах которых отмечается избыточное содержание хрома, никеля, кобальта в почве, тканях растений и животных, у самок обнаруживается увеличение потенциальной и фактической плодовитости, а у самцов — повышение фертильности.

Анализ гистологических препаратов показал, что в семенниках животных, населяющих антропогенно измененные экосистемы отмечается возрастание доли извитых семенных канальцев, в которых выражены процессы деструкции сперматогенного эпителия. Однако следует подчеркнуть, что хотя у некоторых видов и зарегистрировано увеличение доли канальцев с деструкцией сперматогенного эпителия более чем в 2 раза, ни у одного из наблюдаемых видов доля канальцев с деструкцией сперматогенного эпителия не превышала 3 %.

В канальцах с повреждениями сперматогенного эпителия наиболее часто обнаруживались следующие нарушения: отслоение сперматогенных клеток и слущивание их в просвет извитых канальцев; повышение в сперматогенном эпителии доли клеток с пикнотическими ядрами; незначительное повышение доли сперматогенных клеток с микроядрами (прежде всего, в популяции сперматогоний); наличие в канальцах гигантских одно- или многоядерных клеток.

Характерной особенностью реактивных и адаптивных изменений интерстициальных эндокриноцитов семенников животных, обитающих в условиях влияния негативных факторов антропогенной среды, является усиление гетероморфности в популяции клеток Лейдига. Происходит возрастание доли отросчатых и веретеновидных клеток, которым присущи уменьшенные, в сравнении с контролем, объемы цитоплазмы и ядра. Более выраженным становится ядерный полиморфизм.

Описанные изменения происходят на фоне увеличения площади, занимаемой интерстициальной тканью. Так, у домового мыши эта площадь варьировала в пределах 5–7 %, 6–7 % у степной пеструшки, 6–9 % у малой лесной мыши, 6–8 % у полевой мыши, 6–9 % у обыкновенной полевки, 4–6 % у обыкновенной бурозубки. У животных, населяющих неизменные природные экосистемы, содержа-

ние интерстициальной соединительной ткани остается относительно невысоким и колеблется в пределах 3–6 %.

При этом в семенниках животных всех видов была повышена доля клеток сперматогенного эпителия, которые экспрессируют проапоптотический фактор P53.

Подобные изменения с одной стороны являются отражением напряженного (на грани истощения) функционирования мужских гонад животных в исследованных экосистемах, с другой стороны свидетельствуют о значительной устойчивости эндокринных структур семенников к действию дестабилизирующих факторов среды обитания.

В выносящих канальцах и протоке придатка выявлены очаговая деструкция эпителиального пласта, снижение высоты эпителия, уменьшение численности сперматозоидов в просвете канальцев, возрастание доли половых клеток с признаками деструкции. В эпителии и соединительной ткани слизистой оболочки выносящих канальцев и протока придатка отмечена лейкоцитарная инфильтрация, среди лейкоцитов преобладали лимфоциты. Менее выраженными деструктивными изменениями были в придатке семенника малой лесной мыши и рыжей полевки.

Проведенный эколого-морфологический анализ свидетельствует о различном диапазоне адаптационных возможностей у изученных видов мелких млекопитающих, обитающих в зонах влияния факторов антропогенной среды. Сравнительный анализ деструктивных явлений в семенниках показал, что органы репродуктивной системы домового и малой лесной мыши более устойчивы к воздействию комплекса техногенных факторов в сравнении с другими изученными мелкими млекопитающими. Показатели размножения (плодовитость, соотношение полов, скорость роста молодняка, эмбриональная и постнатальная смертность, морфофункциональные параметры органов репродуктивной системы) представителей этих двух видов мало чем отличаются от таковых в популяциях, обитающих в экологически благополучных регионах. Сходная картина большей адаптированности репродукции этих животных наблюдается и в зонах влияния металлургических производств (хотя степень деструктивных изменений в гонадах у животных, населяющих зоны влияния металлургических производств была более высокой в сравнении с животными, населяющими санитарно-защитную зону газзавода и урбанизированные территории).

Сравнительная оценка морфофункционального состояния яичников показала, что у животных, обитающих в зоне влияния факторов антропогенной среды наблюдалось более раннее и быстрое достижение максимума сезонного угнетения эндокринной и герминативной функций яичников.

В яичниках половозрелых самок у всех исследованных видов из антропогенно трансформированных экосистем деструктивные процессы выражены более рельефно по сравнению с самцами.

Наиболее манифестным морфологическим отличием клеточных и тканевых структур яичников самок являлось сниженное количество фолликулов в корковом веществе. Эта тенденция проявлялась у всех исследованных видов млекопитаю-

ших, причем, менее выраженными процессы истощения резерва фолликулов в яичнике наблюдались у самок малой лесной мыши.

Повышенная элиминация фолликулов яичников может рассматриваться нами как результат негативных воздействий техногенных факторов на репродуктивную функцию, и, в то же время, как элиминацию генетически дефектных половых клеток, направленную на защиту генофонда популяции.

Анализ микроскопического строения матки изученных видов животных показал, что ее стенка состоит из трех оболочек — слизистой оболочки (эндометрия), мышечной (миометрия) и серозной (периметрия). Эпителий слизистой оболочки характеризуется как однослойный призматический, в нем различают железистые и мерцательные (реснитчатые) клетки. На гистологических срезах матки самок, отловленных в период апреля-августа наблюдались различные стадии эстрального цикла. У самок с плацентарными пятнами отмечается наличие желтых тел, находящихся в стадии обратного развития.

У исследованных особей отмечено снижение толщины стенки матки (за счет снижения толщины эндометрия и миометрия). В эндометрии матки небеременных мышей наблюдалась очаговая десквамация эпителия, снижение площади желез, очаговая лейкоцитарная инфильтрация.

Заключение

Совокупность установленных нами фактов позволяет констатировать, что сохранение репродуктивной активности того или иного вида может происходить только при условии его повышенной устойчивости к тем или иным негативным факторам. То есть, повышение репродукции обязательно должно компенсировать имеющее место повышение эмбриональной и постнатальной смертности.

Результаты исследования свидетельствуют также и о том, что длительное воздействие неблагоприятных экологических факторов способствуют отбору в ряду поколений животных с повышенной устойчивостью к действию негативных факторов среды обитания.

Литература

1. Байtimiрова, Е. А. Размножение европейской рыжей полевки (*Myodes glareolus*: Rodentia) в условиях естественных геохимических аномалий / Е. А. Байtimiрова, В. П. Мамина, О. А. Жигальский. — Текст : непосредственный // Журнал общей биологии. — 2010. — Т. 71, № 2. — С. 176–186.
2. Боков, Д. А. Формирование изменчивости цитометрических параметров в различных кластерах интерстициальных эндокриноцитов семенников мышей СВА*С57BL6 при хром-бензольной интоксикации в эксперименте / Д. А. Боков, Н. Н. Шевлюк, А. М. Абдильданова. — Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2014. — Т. 157, № 1. — С. 53–56.
3. Брюхин, Г. В. Характеристика сперматогенного эпителия семенников половозрелого потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа при действии иммобилизационного стресса / Г. В. Брюхин, С. Д. Антонов. — Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2019. — Т. 8, № 3. — С. 48–54.
4. Логинов, П. В. Эффекты воздействия астраханского природного газа на морфофункциональное состояние семенников крыс линии Wistar / П. В. Логинов, А. А. Ни-

- колаев. — Текст : непосредственный // Астраханский медицинский журнал. — 2013. — Т. 86, № 2. — С. 59–64.
5. Мильто, И. В. Морфометрическая характеристика семенников крыс после однократного введения суспензии модифицированных наночастиц магнетита / И. В. Мильто, И. В. Суходоло, В. В. Иванова. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2018. — № 4. — С. 272–276.
 6. Морфофункциональные особенности органов женской репродуктивной системы мелких млекопитающих, обитающих в условиях урбанизированных территорий / М. Ф. Рыскулов, Н. Н. Шевлюк, А. А. Стадников, Е. В. Блинова. — Текст : непосредственный // Оренбургский медицинский вестник. — 2019. — Т. VII, № 1(25). — С. 57–61.
 7. Шевлюк, Н. Н. Морфофункциональная характеристика интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) семенников некоторых позвоночных в условиях сезонного изменения репродуктивной активности / Н. Н. Шевлюк. — Текст : непосредственный // Морфология. — 1995. — Т. 108, № 2. — С. 57–60.
 8. Морфофункциональные особенности размножения мелких млекопитающих в условиях урбанизированной среды обитания на примере г. Оренбурга / Н. Н. Шевлюк, Е. В. Блинова, Д. А. Боков [и др.]. — Текст : непосредственный // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. — 2014. — № 2(46). — С. 201–203.
 9. Шевлюк, Н. Н. Семенные пузырьки и бульбоуретральные железы млекопитающих: морфология, физиология, экология, действие экстремальных дестабилизирующих факторов / Н. Н. Шевлюк, М. Ф. Рыскулов. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2021. — Т. 10, № 3. — С. 98–107.
 10. Aziz, M. N. Effect of acute immobilization stress with or without a heme oxygenase inducer on testicular structure and function in male albino rats / M. N. Aziz, M. M. Ragy, M. F. Gayyed. — Text : visual // J Basic Clin Physiol Pharmacol. — 2013. — V. 69, N. 1. — P. 255-262.
 11. Reproductive toxicity of lead, cadmium, and phthalate exposure in men / N. Pant, G. Kumar, A. D. Upadhyay [et al.]. — Text : visual // Environmental Science and Pollution Research. — 2014. — V. 21, N. 18. — P. 11066–11074.

Блинова Елена Владиславовна (контактное лицо) — к.б.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»; 460014, г. Оренбург, ул. М. Горького 45; телефон: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 206); e-mail: k_histology@orgma.ru

В.Г. Шестакова¹, В.В. Банин², Д.В. Баженов³

¹ Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

² Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова

³ Кафедра анатомии
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИФРОВОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ОБ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В статье рассматриваются вопросы применения методов цифровой обработки изображений при экспериментальном исследовании процессов заживления кожных ран. Предложен новый подход к автоматизации анализа микрообъектов в процессе морфометрического исследования.

Ключевые слова: гистологические микропрепараты, оптическая плотность, цифровая обработка.

V.G. Shestakova¹, V.V. Banin², D.V. Bazhenov³

¹ Tver State Medical University of Russia, Department of Histology, Embryology and Cytology, Tver, Russia

² Yevdokimov MSMSU MOH, Department of histology, embryology and cytology, Moscow, Russia

³ Tver State Medical University of Russia, Department of anatomy, Tver, Russia

APPLICATION OF DIGITAL PROCESSING OF DATA ON THE OPTICAL DENSITY OF THE HISTOLOGICAL PREPARATIONS

The article deals with the application of digital image processing methods in the experimental study of skin wound healing processes. A new approach to automating the analysis of micro-objects in the process of morphometric research is proposed.

Key words: histological slides, optical density, digital processing.

Введение

В связи с тем, что морфологическое исследование структур регенерата является весьма трудоемким и требует длительных манипуляций и измерений, а решение о выборе оптимального метода стимуляции необходимо принять быстро возникает необходимость ускоренной оценки состояния регенерирующих тканей. На анализ одного образца затрачивается время от нескольких часов до нескольких суток. Эта проблема согласно мнению ведущих морфологов, является общей при проведении количественных морфологических исследований и путем ее решения является автоматизация анализа микрообъектов [1].

Разработка систем автоматизации морфологических исследований предполагает преобразование информации о строении биологических объектов в цифровую форму. В результате сканирования изображения биологического объекта создается цифровая матрица, соответствующая оптической плотности изображения. Она является основой для дальнейшей математической обработки и анализа изоб-

ражения. Математически изображение определяется в виде двумерной функции $f(x, y)$, где x и y его пространственные координаты [2]. Для каждой пары координат функция $f(x, y)$ определяет яркость изображения в этой точке. Перевод изображения в цифровую форму требует дискретизации значений x и y и квантования уровня яркости f . Для цифрового изображения значения координат x и y , а также величины f выбираются из фиксированного конечного набора элементов. Результатом дискретизации и квантования является матрица $[f(i, j)]$, где i — целочисленные координаты строк, а j — целочисленные координаты столбцов матрицы. Матрица $[f(i, j)]$, состоящая из M строк и N столбцов содержит $M \times N$ элементов (пикселей) изображения f . Число квантованных уровней яркости f равно L . Биологические ткани являются оптически неоднородными средами со средним значением показателя преломления большим, чем у воздуха [3].

При распространении излучения в них существенную роль играют процессы светорассеяния. Основным источником рассеяния света в биологических тканях является различие в значениях показателей преломления различных компонентов, входящих в их состав. Рассеянное излучение несет информацию о характеристиках биологической ткани, таких как размеры и форма структурных элементов, их ориентация, оптические постоянные и другие параметры.

Материал и методы

Для сравнительной оценки классических гистологических подходов и автоматизированного анализа микрообъектов было проведено морфологическое изучение репаративных процессов при заживлении экспериментальных кожных раны под действием раствора ангиоактивного препарата [4]. Исследование процессов регенерации экспериментальных кожных ран проводили на 30 крысах-самках массой 200–230 г. Животные были разделены на две группы. Крысам контрольной группы паравульнарно (по 0,05 мл справа и слева от раны на расстоянии 2 мм под углом 45°) двукратно (на 2 и 7 сутки) вводили 0,1 мл физиологического раствора. Животным опытной группы аналогичным способом вводили 0,1 мл раствора Неоваскулгена (препарат разработан ОАО «ИСКЧ», производство ведётся на базе Гематологического научного центра (ФГБУ ГНЦ) МЗСР РФ) [2, 6]. Животным под эфирным наркозом на дорсальной поверхности тела наносили стандартные полнослойные кожные раны площадью 225 мм². Забор биоптатов из краев ран производили на 5, 10 и 15 сутки после операции. На их основе изготавливали гистологические препараты (шаг 4 микрона).

Для оценки регенерата использовались микроскопические показатели заживления путем микроскопической морфометрия [5, 6]. На гистологических препаратах подсчитывалось количество фибробластов грануляционной ткани в 10 полях зрения микроскопа (при увеличении 630). Оценка состояния микроциркуляторного русла в зоне дефекта проводилась путем подсчета количества сосудов в поле зрения микроскопа (при увеличении 600). Определялись размеры новообразованных структур регенерата: высота струпа, лейкоцитарного вала, грануляционной

ткани, пограничной зоны эпителия и протяженность эпителиального клина, количество фибробластов грануляционной ткани.

Результаты и обсуждение

Поскольку оптические свойства биологической ткани определяются ее структурой и состоянием, то любые изменения в них вызванные различными причинами приводят к изменениям биохимического состава, морфологии, электрических, реологических и других физико-химических параметров, и свойств, что, в свою очередь, ведет к иному характеру рассеяния лучей при прохождении сквозь ткань и изменению ее оптической плотности [7, 8]. С этой целью была разработана компьютерная программа «Гистограмма», предназначенная для анализа изображений. Интерфейс программы «Гистограмма» можно видеть на рисунках 1 и 2, на которых представлены результаты исследования микропрепаратов полнослойных кожных ран и данных об их оптической плотности через 7 дней после операции в контрольной и опытной группе.

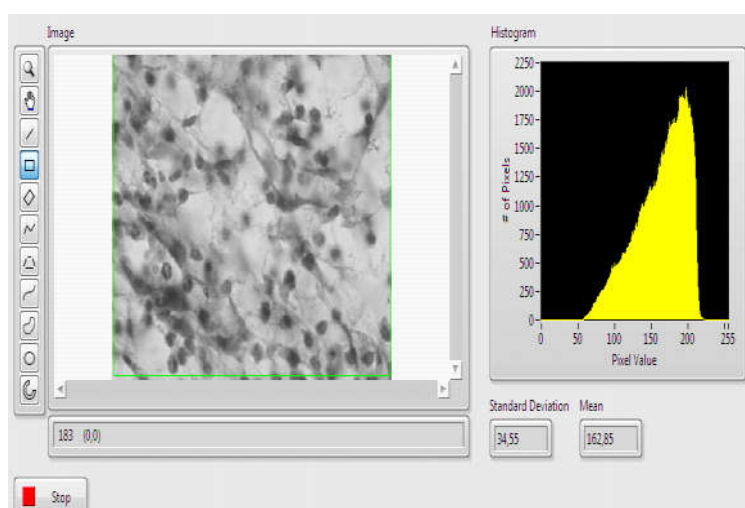


Рис. 1. Данные исследования оптической плотности изображения грануляционной ткани на 7 сутки в контроле

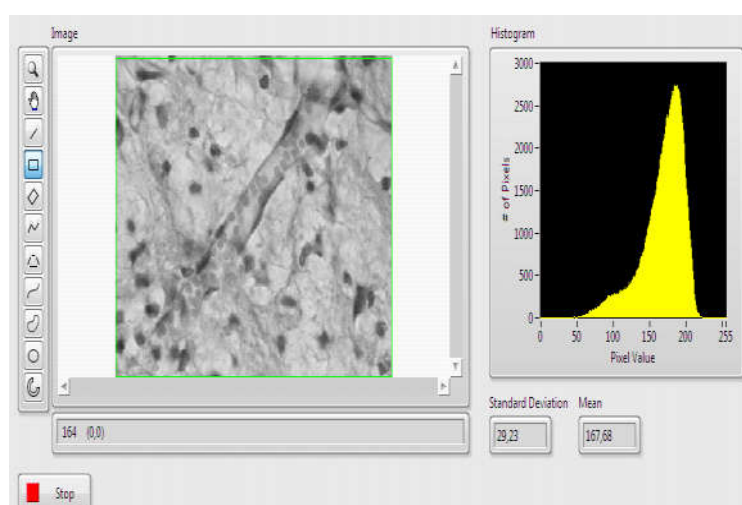


Рис. 2. Данные исследования оптической плотности изображения грануляционной ткани на 7 сутки в опытной группе

Структурные отличия в препаратах опытной группы, которые заключались в достоверно большем количестве фибробластов и микрососудов, привело к отличиям в оптической плотности изображения. Изменился характер распределения, среднее значение яркости практически не изменилось, но уменьшился разброс значений яркости, что свидетельствует о более однородном составе грануляционной ткани.

Результат морфологического исследования микропрепаратов полнослойных кожных ран через 14 дней после операции для контрольной группы представлен на рис. 3.

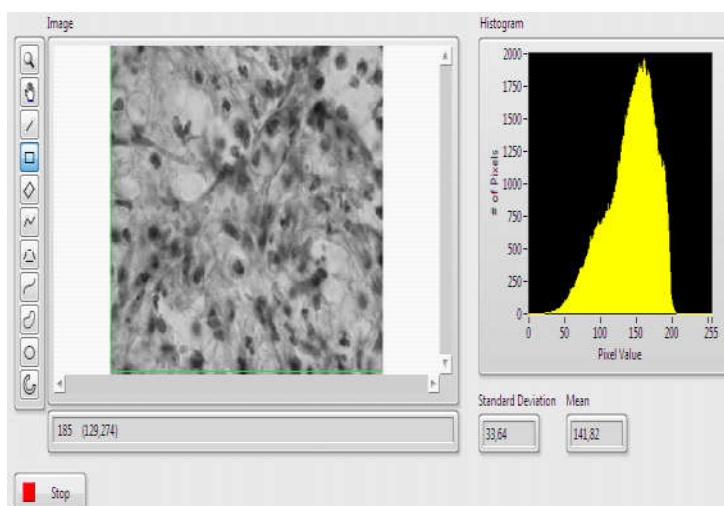


Рис. 3. Данные исследования оптической плотности изображения грануляционной ткани на 14 сутки в контроле

На 14-е сутки эксперимента в контроле обнаруживалась хорошо развитая молодая соединительная ткань с большим количеством клеточных элементов фибробластического ряда. Количество микрососудов в ней резко сокращается, что проявляется увеличением оптической плотности, о чем свидетельствует снижение среднего значения яркости изображения (рис. 3).

Результат исследования микропрепаратов полнослойных кожных ран через 14 дней после операции для группы животных, получавших ангиоактивный препарат, представлен на рисунке 4. Наряду с большим количеством фибробластов и широкими полями коллагеновых волокон сохраняется значительное количество микрососудов, что подтверждается тем, что значение средней яркости практически не отличается от предыдущего изображения, но значительно изменился разброс яркостей, что свидетельствует о неоднородности состава.

Для проверки значимости различий между средними значениями четырех выборок была использована модель двухфакторного дисперсионного анализа без повторений. Результаты расчетов на основании выборочных данных подтвердили статистическую значимость различий средних величин при вероятности ошибки 1-го рода $\alpha=0,01$. Результаты компьютерного анализа изображений, на основе которых проводилось выборочное обследование, представлены в таблице 1. Средние значения структурных показателей были получены путем усреднения средних значений яркостей и стандартных отклонений в группах.

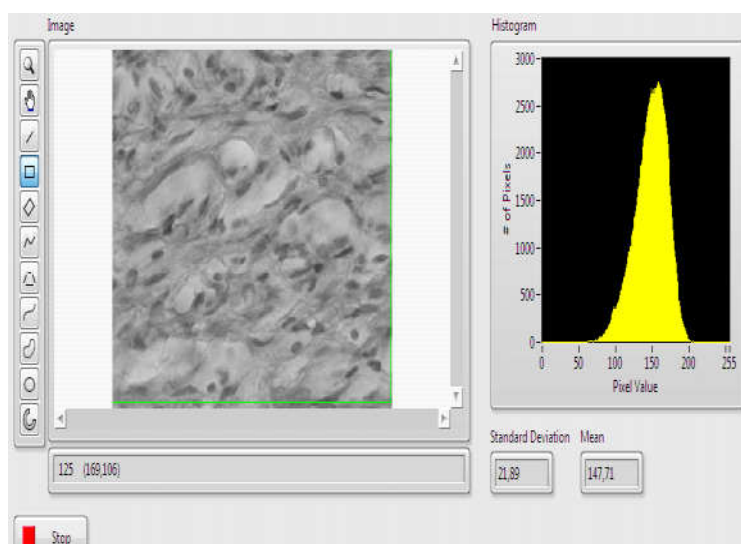


Рис. 4. Данные исследования оптической плотности изображения грануляционной ткани на 14 сутки в опытной группе

Таблица 1

Изменение яркости изображения биологической ткани при заживлении ран кожи через 7 и 14 дней после операции

Период	Группы	Средние значения распределения яркости изображения	
		среднее значение	стандартное отклонение
7 дней	контрольная	164,8	36,5
	опытная	167,68	28,4
14 дней	контрольная	141,83	33,64
	опытная	147,71	21,89

Заключение

Таким образом, показатели, полученные при классической, трудоемкой морфометрии коррелируют с данными автоматизированного анализа. Более яркие изображения в опытной группе объясняются интенсивным коллагеногенезом и присутствием значительного количества микрососудов. Известно, что коэффициент преломления у коллагеновых волокон почти совпадает с таковым у предметных стекол, поэтому препараты опытной группы более прозрачны, чем в контроле. Обнаруженный на поздних этапах регенераторного процесса разброс яркостей в опытной группе свидетельствует о неоднородности состава новообразованной дермы, а именно присутствием большого количества клеток фибробластического ряда ($19,4 \pm 0,4$ против $10.31.0$ в контроле), микрососудов и производных эпидермиса. Проведенное на примере применения ангиоактивного пептидного препарата исследование показало возможность использования методов цифровой обработки изображений для оценки состояния биологической ткани в процессе заживления кожных ран. Применение предложенного подхода для оценки состояния биологической ткани позволит автоматизировать процедуру морфологического исследования, существенно сократит сроки проведения исследования.

Литература

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. — Москва : Медицина, 1990. — 384 с. — Текст : непосредственный.
2. Алексеева, Н. Т. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов / Н. Т. Алексеева, Д. Б. Никитюк, С. В. Ключкова. — Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2015. — Т. 4, № 1. — С. 26-38.
Avtandilov G. G. Meditsinskaya morfometriya. Rukovodstvo. — M. : Meditsina, 1990. — 384s. Alekseyeva N. T., Nikityuk D. B., Klochkova S. V. Analiticheskaya morfologiya reparativnoy regeneratsii v kozhe pod deystviyem razlichnykh regional'nykh faktorov // Zhurnal anatomii i gistopatologii. — OOO izdatel'sko-poligraficheskiy tsentr «Nauchnaya kniga», tom 4, № 1, 2015. — 26-38.
3. Gonsales, R. Digital image processing using MATLAB / R. Gonsales, R. Woods, S. Eddins. — NJ Prentis Hall, 2004. — Text : visual.
4. Тучин, В. В. Оптическая биомедицинская диагностика / В. В. Тучин. — Текст : непосредственный // Известия Саратовского университета. — Серия: Физика. — 2005. — Т. 5, № 1. — С. 39-53.
Tuchin V. V. Opticheskaya biomeditsinskaya diagnostika. — Izvestiya Saratovskogo universiteta. — Ser. Fizika. — 2005. — Т. 5.
5. <https://hsci.ru/produkty-i-uslugi/neovasculgen>
6. Влияние плазмиды rcmv-vegf165 на репарацию полнослойной раны кожи в эксперименте / В. Г. Шестакова, В. В. Банин, Р. В. Деев, Д. В. Баженов. — Текст : непосредственный // Гены & Клетки. — 2019. — Т. 1, № 4. — С. 25-28.
Vliyaniye plazmidy rcmv-vegf165 na reparatsiyu polnosloynnoy rany kozhi v eksperimente. / V.G. Shestakova, V. V. Banin, R. V. Deyev, D. V. Bazhenov. — Tekst : neposredstvennyy // Geny & Kletki : Tom XIV, №4, 2019 god, str.: 25-28. DOI: 10.23868/201912028
7. Шестакова, В. Г. Корелляция процессов ангиогенеза и эпителизации при репаративной регенерации послойной хирургической раны кожи / В. Г. Шестакова, Д. В. Баженов. — Текст : непосредственный // Актуальные проблемы морфологии, адаптогенеза и репаративных гистогенезов : материалы международной научной конференции, посвященной памяти профессора Ф. М. Лазаренко / под ред. Стадникова [и др.] ; Оренбургская гос. мед. акад. — Оренбург : Ред.-изд. центр Оренбургской гос. мед. акад., 2013. — С. 44-45.
Shestakova V. G., Bazhenov D. V. — Korellyatsiya protsessov angiogeneza i epitelizatsii pri reparativnoy regeneratsii posloynnoy khirurgicheskoy rany kozhi // Sbornik statey pod red. A. A. Stadnikova i dr. Aktual'nyye problemy morfologii, adaptogeneza i reparativnykh gistogenezev: materialy mezhdunarodnoy nauchnoy Spisok konferentsii, posvyashchennoy pamyati chlena-korrespondenta AMNSSSR, professora F. M. Lazarenko / Orenburgskaya gos. med. akademiya. — Orenburg: Red.-izd. tsentr Orenb. med. akad., 2013. — s. 44-45.
8. Chance, B. Optical method / Chance B. — Text : visual // Arm. Rev. Biophys.Chem. — 1991. — V. 20. — P. 1-28.
9. Симоненко, Г. В. Оптические свойства биологических тканей : учебно-методическое пособие / Г. В. Симоненко, В. В. Тучин. — [Б. м.] : [б. и.], 2007. — 48 с. — Текст : непосредственный.
Simonenko, G. V. Opticheskiye svoystva biologicheskikh tkaney / uchebno — metodicheskoye posobiye / G. V. Simonenko, V.V. Tuchin, 2007. — S. 48. — Text : visual.

Шестакова Валерия Геннадьевна (контактное лицо) — доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, (4822) 34-30-18, gist.tgmu@mail.ru

О.М. Широкова¹, И.В. Мухина^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород

НЕОСМИОФИЛЬНЫЕ МЕЖМИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ КОНТАКТЫ В НЕЙРОНАХ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ГИППОКАМПА ПРИ РАЗВИТИИ IN VITRO

В данном исследовании предлагается возможность использования ультраструктурных характеристик неосмиофильных межмитохондриальных контактов (ММК), как биологическую мишень при коррекции возраст-зависимых заболеваний ЦНС. Рассмотрено изменение протяженности профилей сечения митохондрий между собой в различных компартментах нейронов (протяженность ММК и частота митохондрий, имеющих эти контакты). Существует статистически достоверная разница между количеством взаимодействующих друг с другом митохондрий в аксональных и дендритных отростках. В процессе онтогенеза *in vitro* количество взаимодействующих друг с другом митохондрий увеличивается в клеточных телах и дендритных отростках. Поверхность митохондрий, занятой контактами с другими митохондриями статистически достоверно возрастает только в дендритных отростках.

Ключевые слова: онтогенез, первичные культуры гиппокампа, контактология, межмитохондриальные контакты, ультраструктура.

O.M. Shirokova¹, I.V. Mukhina^{1, 2}

¹ Privolzhsky research medical university, Nizhni Novgorod, Russia

² Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Russia

NON OSMIOPHILIC INTERMITOCHONDRIAL CONTACTS IN NEURONS OF PRIMARY CULTURES OF THE HIPPOCAMPUS DURING IN VITRO DEVELOPMENT

This study suggests the possibility of using ultrastructural characteristics of non-osmiophilic intermitochondrial contacts (MMCs) as a biological target for the correction of age-dependent diseases of the central nervous system. The change in the length of the cross-section profiles of mitochondria between themselves in different compartments of neurons (the length of the MMC and the frequency of mitochondria having these contacts) is considered. There is a statistically significant difference between the number of interacting mitochondria in axonal and dendritic processes. During *in vitro* ontogenesis, the number of mitochondria interacting with each other increases in cell bodies and dendritic processes. The surface of mitochondria occupied by contacts with other mitochondria increases statistically significantly only in dendritic processes.

Key words: ontogenesis, primary cultures of the hippocampus, contactology, intermitochondrial contacts, ultrastructure.

Введение

Контакты между органеллами являются местом локального сигналинга. Широко известны и хорошо представлены в литературе контакты между митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом, ЭР и ядром, ЭР и плазматической мембраной [1]. Например, контактами между митохондриями и эндоплазматичес-

ким ретикулумом считается приближение двух наружных мембран на расстояние около 30 нм, при этом одинаковы ли функции контактов разной ширины щели неизвестно [2], осмиофильность в анализе в большинстве случаев не учитывается (при классической химической пробоподготовки образцов для просвечивающей электронной микроскопии). Однако контактами между митохондриями принято называть только электронно-плотное соединение митохондриальных наружных мембран (на электронно-микроскопических изображениях). Предполагается, что неосмиофильные митохондриальные контакты в нейронах также могут нести функциональное значение.

Цель исследования

Изучение морфологических параметров неосмиофильных межмитохондриальных контактов (приближение профилей наружных мембран митохондрий) в различных компартментах нейронов при онтогенезе *in vitro*.

Материал и методы

В качестве биологической модели были использованы первичные культуры гиппокампа, полученные от 18-дневных эмбрионов мышей линии C57BL/6 (E18) и культивируемые в течение 21 дня *in vitro*. Диссоциация клеток достигалась обработкой ткани гиппокампа 0,25 % трипсином (Invitrogen 25200-056). Смена культуральной среды осуществлялась по мере закисления. Жизнеспособность культур поддерживалась в CO₂ инкубаторе при температуре 35,5 °C в газовой смеси, содержащей 5 % CO₂. Для исследования были взяты клеточные культуры на 10-й, 14-й и 21-й дни развития *in vitro* (DIV).

Для электронно-микроскопических исследований обработка ткани проводилась по стандартной методике. В качестве фиксаторов использовали последовательно 2,5 % раствор глутарового альдегида на фосфатном буфере (pH=7,4) и 1 % раствор четырехоксида осмия с феррицианидом калия (1,5 %). Материал обезживали в спиртах восходящей концентрации (до 100 % спирта), далее 100 % ацетон. После обезживания обрабатывали смесью (1:1) 100 % ацетона и смеси ЭПОН-Аралдида в течение часа. После полимеризации ультратонкие срезы были сделаны на ультратоме Leica UC7 (Германия). Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по методу Reynolds. Ультратонкие срезы просматривали в электронном микроскопе Morgagni 268D. Неосмиофильным межмитохондриальным контактом считалось приближение органелл друг к другу на расстояние менее 30 нм. Оценивались такие показатели как: процент митохондрий, имеющих контакт с другими митохондриями и процент поверхности сечения митохондрии, занятой контактами с другими митохондриями.

Полученные морфометрические данные статистические обрабатывались в программе R-studio. Для построения графиков использовался пакет ggplot2. Достоверность статистических различий выборок проверялась с помощью непараметрического теста Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия выборок при $p < 0,05$ (*).

Результаты и обсуждение

При морфометрическом анализе митохондрий выявлены существенные различия в способности митохондрий различных компартментов образовывать связи друг с другом (рис.1а,б,в). Аксональные митохондрии в большей степени изолированы друг от друга, что не изменяется к 21-му дню развития *in vitro*. Тогда как в клеточных телах и дендритных отростках происходит заметное уменьшение изолированных митохондрий к 21 DIV.

При анализе процента поверхности сечения митохондрии, занятой контактами с другими митохондриями статистически достоверные изменения наблюдаются только в дендритных отростках (рис. 1 г).

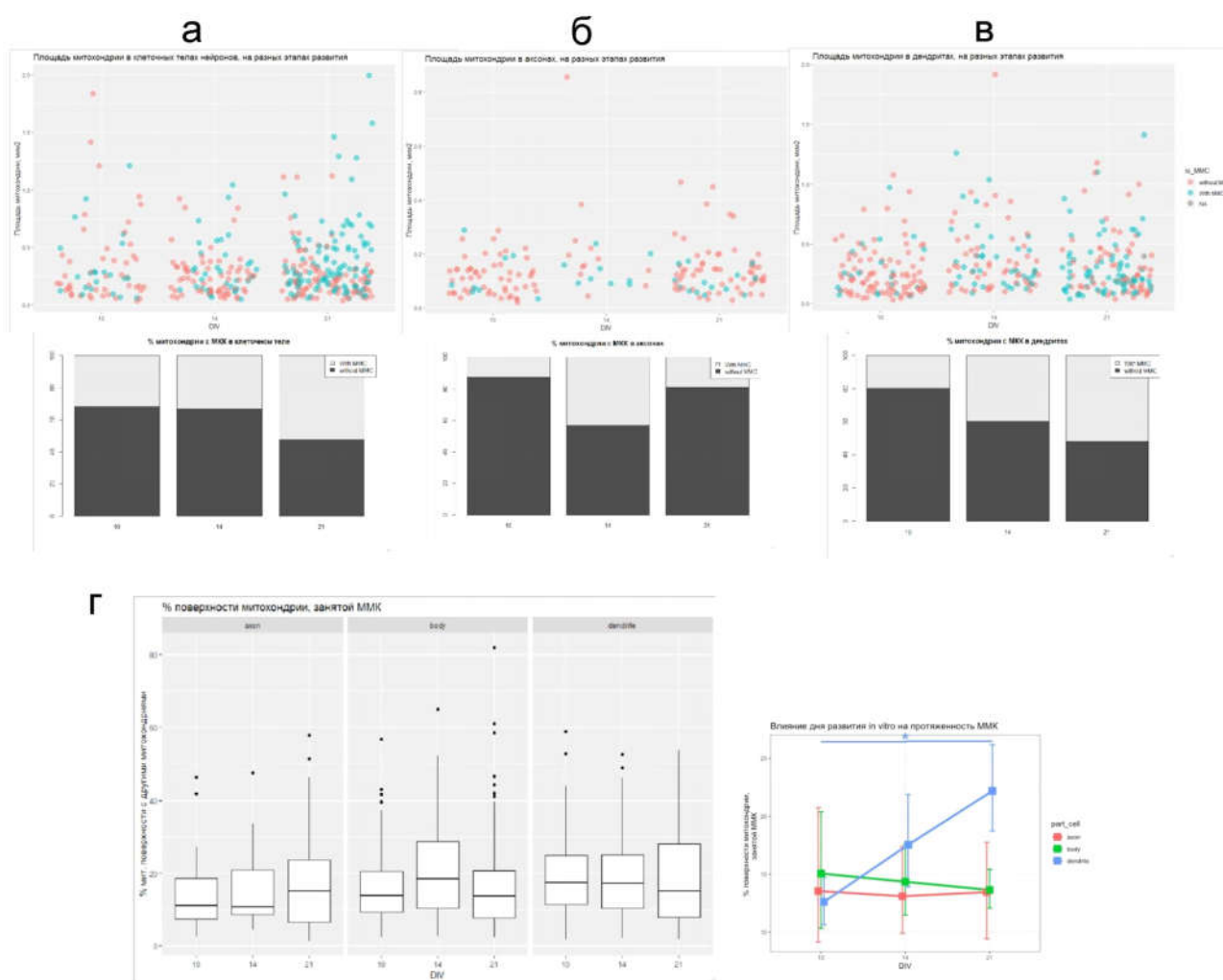


Рис. 1. Репрезентативные графики распределения митохондрий в зависимости от площади сечения митохондрии в различных компартментах нейронов. а — митохондрии клеточного тела, б — митохондрии аксональных отростков, в — митохондрии дендритных отростков, г — процент протяженности митохондриальной мембраны, занятой контактами с другими митохондриями. Розовый — митохондрии без митохондриальных контактов, голубой цвет — митохондрии с межмитохондриальным контактом, вставка процентное соотношение

Заключение

Количество и протяженность неосмиофильных межмитохондриальных контактов в нейронах изменяется в процессе онтогенеза нейронов *in vitro*.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект №22-15-20043).

Литература

1. Organelle : disease / R. Bravo-Sagua, N. Torrealba, F. Paredes [et al.]. — doi:10.1016/j.biocel.2014.01.019. — Text : electronic // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2014. — 50, 55–59.
2. Giacomello, M. The coming of age of the mitochondria-ER contact: a matter of thickness / M. Giacomello, L. Pellegrini. — doi: 10.1038/cdd.2016.52. — Text : electronic // Cell Death Differ. — 2016. 23, 1417–1427.

Широкова Олеся Михайловна (контактное лицо) — shirokovaom@gmail.com, +79200545152, пл. Минина и Пожарского 10/1 (ЦНИЛ). Научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ¹

Е.А. Шуркус¹, В.Э. Шуркус²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,

² ООО «Международный морфологический центр»
Санкт-Петербург, Россия

ВАРИАНТЫ СТРОЕНИЯ ШЕЙНОЙ ЧАСТИ ГРУДНОГО ПРОТОКА И РОЛЬ МАГИСТРАЛИЗАЦИИ ЯРЕМНО-ПРЕДПОЗВОНОЧНОГО СПЛЕТЕНИЯ В ИХ СТАНОВЛЕНИИ

Исследование выполнено на 30 трупах эмбрионов 5–8 и 70 плодов 9–36 недель с использованием серийных срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, по Вейгерту и Ван Гизону, элементов графической реконструкции, инъекции синей массы Герота, препарирования узлов и сосудов под МБС-2 и морфометрии. Изучены механизмы формирования лимфатических зачатков, яремных мешков и шейных отрезков предпозвоночных каналов, лимфатических сплетений и зачатков узлов на шее. Установлено, что варианты мономагистрального, полимагистрального и сплетениевидного строения шейного отдела грудного протока формируются у плодов 12–14 недель в ходе магистрализации левого яремно-предпозвоночного лимфатического сплетения с зачатками узлов. Они отражают различную степень (слабую, среднюю или сильную), неодинаковую протяженность (малую, умеренную или большую) и топографическое проявление (медиальное, латеральное или сочетанное) этого адаптивного процесса. Механизм преобразований — редукция части сплетения и зачатков узлов. При сильной магистрализации шейный отрезок грудного протока имеет мономагистральное строение (28,3 % случаев). При слабой — сплетение лишь уменьшает плотность и устойчиво сохраняется в последующем (3,8 % случаев). При средней степени процесса оформляются полимагистральные варианты шейной части протока (67,9 %), которые представлены двумя магистральями (41,5 %), тремя магистральями (15,1 %), магистралью с коллатералью (9,4 %) и магистралью с сопровождающим сплетением (1,9 % случаев). Верхняя граница дуги или устья грудного протока при отсутствии дуги чаще всего соответствует уровню CVI и CVII и отражает умеренную протяженность магистрализации (64,2 % случаев). Медиальное проявление магистрализации (58,5 % случаев) встречается чаще сочетанного (39,6 %) и латерального (1,9 %). Этот параметр обеспечивает дефинитивную позицию шейной части грудного протока относительно внутренней яремной вены.

Ключевые слова: грудной проток, лимфатические мешки, предпозвоночные лимфатические каналы, магистрализация лимфатических сплетений.

E.A. Shurkus¹, V.E. Shurkus²

¹ North-West State Medical University named by I.I. Mechnikov,

² International Morphological Center
St. Petersburg, Russia

VARIANTS OF THE STRUCTURE OF THE CERVICAL PART OF THE THORACIC DUCT AND THE ROLE MAGISTRALIZATION OF THE JUGULAR-PREVERTEBRAL PLEXUS IN THEIR DEVELOPMENT

The study was performed on 30 embryo cadavers and 70 fetuses aged 9-36 weeks using serial sections stained with hematoxylin-eosin according to Weigert and Van Gieson, elements of graphic reconstruction, injection technique, preparation of nodes

and vessels under MBS-2 and morphometry. The mechanisms of formation of lymphatic rudiments, jugular sacs and cervical segments of the prevertebral canals, lymphatic plexuses and rudiments of nodes on the neck have been studied. It has been established that variants of the monomagistral, polymagistral and plexus-like structure of the cervical thoracic duct are formed not in embryos, but in fetuses of 12-14 weeks during the of the magistralization left jugular-prevertebral lymphatic plexus with the rudiments of nodes. They reflect a different degree (weak, medium or strong), unequal extent (small, moderate or large) and topographic manifestation (medial, lateral or combined) of this adaptive process. With a strong of the magistralization, the cervical segment of the thoracic duct has a mono-magistral structure (28.3 % of cases). With a weak one, the plexus only reduces its density and remains stable in the future (3.8 % of cases). With an average degree of the process, multi-highway variants of the cervical part of the duct are formed (67.9 %), which are represented by two highways (41.5 %), three highways (15.1 %), a highway with a collateral (9.4 %) and a highway with an accompanying plexus (1.9 % of cases). The upper border of the arc or the mouth of the thoracic duct in the absence of the arc most often corresponds to the level of CVI and CVII and reflects the moderate extent of the trunk (64.2 % of cases). The medial manifestation of the magistralization (58.5 % of cases) is more common than combined (39.6 %) and lateral (1.9 %). This parameter provides the definitive position of the cervical part of the thoracic duct relative to the internal jugular vein.

Key words: *thoracic duct, lymphatic sacs, prevertebral lymphatic channels, magistralization of lymphatic plexuses.*

Введение

Варианты строения шейного отдела грудного протока у плодов, новорожденных, детей и взрослых людей детально изучены Д.А. Ждановым [1]. Димагистральный вариант его строения он отнес к числу доминирующих (50 % случаев) с пояснением, что в 32 % два русла сливаются перед впадением в вены, а в 18 % наблюдений имеют самостоятельные устья. Мономагистральный вариант был зарегистрирован им в 27 %, три русла выявлены в 15 %, четыре — в 6 % и более четырех — в 2 % случаев. Он представил подробную информацию об изменчивости скелетотопии шейного отдела протока, высоких и низких, широких и узких, одиночных и множественных, а также редуцированных дугах, о топических взаимоотношениях шейного отрезка грудного протока с внутренней яремной веной, плечеголовной веной и позвоночными сосудами. Они до сих пор не имеют убедительного эмбрионального обоснования.

Исследователи единодушны в суждении, что первичными лимфатическими структурами на шее являются яремные лимфатические мешки. Не сомневаются и в причастности их к развитию шейных отрезков парного грудного протока [2–4]. Однако принципиально расходятся по их генезу. По мнению одних исследователей [2, 3], яремные мешки формируются из сливающихся ростков передних кардинальных вен и имеют венозную природу. Другие — говорят о независимом от вен их формировании из сливающихся мезенхимных пространств (вакуолей) по ходу дорсолатеральных притоков передних кардинальных вен [5], а третьи — из расширяющихся межклеточных щелей мезенхимы [4]. Не исключают, что часть мешка около лимфенозного соустья имеет венозную природу, а остальная —

мезенхимную [6,7]. Также высказано мнение, что зачатки яремных мешков на части периметра образованы венозными эндотелиоцитами и частично клетками мезенхимы [8]. Расходятся представления исследователей и по развитию шейных отрезков парного грудного протока. Их рассматривают как разрастания яремных мешков в каудальном направлении [2,3] или самостоятельных лимфатических структур, которые оформляются из мезенхимных пространств по ходу дорсомедиальных притоков передних кардинальных вен [5]. Отрывочна и противоречива информация о преобразованиях первичных лимфатических структур шеи у плодов. Сообщают о редукции яремных мешков при развитии зачатков узлов [5] и даже утверждают, что многообразие форм шейного отдела грудного протока обусловлено сложным процессом редукции левого яремного лимфатического мешка и замещения его лимфатическими узлами [4]. Между тем у плодов вблизи венозного угла зарегистрировано сплетение, образованное большим количеством лимфатических сосудов [9]. Этот анатомический факт компрометирует идею редукции первичных лимфатических структур при развитии вариантов строения шейной части грудного протока. Соответственно, на проблемный вопрос, когда и как они формируются, в литературе нет убедительного ответа.

Цель исследования

Изучить развитие яремных мешков и шейных отрезков предпозвоночных каналов (парного грудного протока), их трансформацию в сплетение с зачатками узлов и роль параметров магистральной левой яремно-предпозвоночной части лимфатического сплетения в становлении вариантов строения шейной части грудного протока.

Материал и методы

Исследование выполнено на 30 трупах эмбрионов 5–8 недель и 70 плодов человека 9–36 недель с использованием серийных срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, по Вейгерту и Ван Гизону, графической реконструкции, инъекции синей массы Герота, препарирования узлов и сосудов под МБС-2 и морфометрии.

Результаты и обсуждение

Множественные зачатки правого и левого яремных мешков появляются у эмбрионов 6-й недели. Они представлены вторичными экскавациями в мезенхиме на месте разрушенных вен, связанных с дорсолатеральной поверхностью проксимальных отрезков передних кардинальных вен. В отличие от персистирующих вен зачатки имеют неправильную геометрическую форму. По калибру намного крупнее межклеточных щелей мезенхимы, связанных с ними. Из-за открытой связи с интерстициальным пространством они быстро увеличиваются в размерах и сливаются.

У эмбрионов начала 7-й недели уже сформированы проксимальные отрезки яремных лимфатических мешков. Они на большей части протяжения имеют тонкую выстилку из лимфатического эндотелия и расположены дорсолатеральнее передних кардинальных вен. Глубже и латеральнее них находятся формирующиеся подмышечные мешки. Обе первичные лимфатические структуры не соединены друг с другом. Их разделяет плотная прослойка мезенхимы. Дорсомедиальные

притоки передней кардинальной вены еще не разрушены, хотя начинается их фрагментация. Они имеют выстилку из венозного эндотелия (рис. 1, 2).

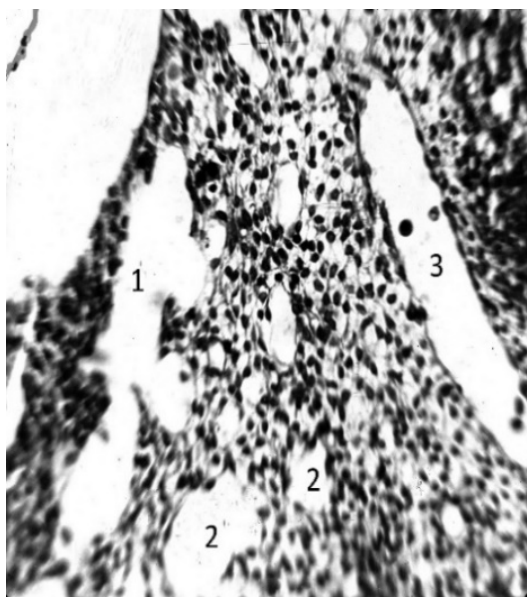


Рис. 1. Зачатки яремного и подмышечного мешков у эмбриона 10 мм длины:
1 — зачаток яремного мешка, 2 — зачатки подмышечного мешка, 3 — персистирующий сосуд венозного сплетения. Сагиттальный срез. Гематоксилин-эозин. Об. 20, ок. 10.

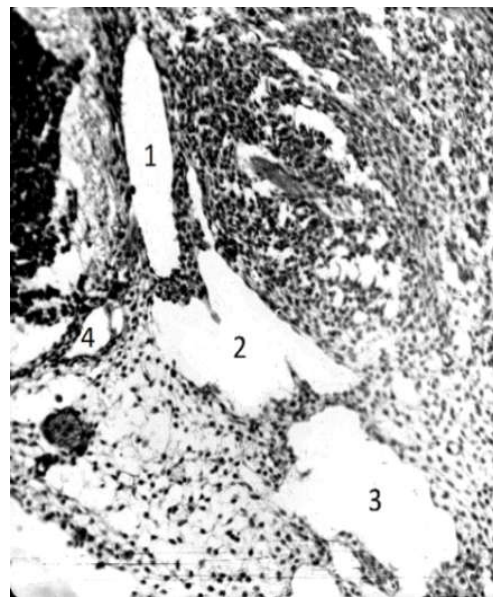


Рис. 2. Яремный и подмышечный мешки у эмбриона 14 мм длины:
1 — передняя кардинальная вена, 2 — яремный мешок, 3 — подмышечный мешок, 4 — дорсомедиальный приток передней кардинальной вены. Поперечный срез. Гематоксилин-эозин. Об. 20, ок. 5.

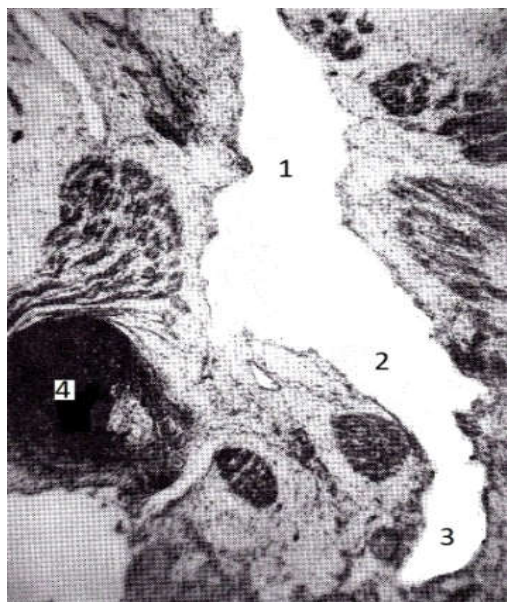


Рис. 3. Сливная яремно-подмышечная лимфатическая полость у эмбриона 26,5 мм длины:

1 — надключичная часть яремного мешка, 2 — позадключичная часть яремного мешка, 3 — подключичная часть подмышечного мешка, 4 — ключица. Сагиттальный срез. Гематоксилин-эозин. Об. 10, ок. 5.

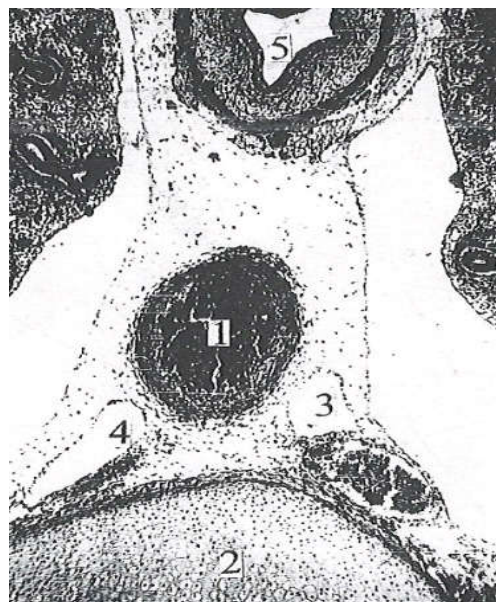


Рис. 4. Торакальные отрезки предпозвоночных каналов у эмбриона 30 мм длины:

1 — аорта, 2 — грудной позвонок, 3 — правый предпозвоночный канал, 4 — левый предпозвоночный канал, 5 — пищевод. Горизонтальный срез. Гематоксилин-эозин. Об. 10, ок. 5.

В середине 7-й недели эмбриогенеза продольный размер яремных мешков заметно возрастает. Относительно появившихся зачатков ключиц они имеют позаключичную и надключичную части. Однако еще выявляются дорсолатеральные притоки передней кардинальной вены на уровне CII–CIV, которые не разрушены. Их деструкция происходит в конце 7-й недели эмбриогенеза. У эмбрионов середины 8-й недели дистальные фрагменты яремных мешков сформированы и связаны с проксимальными. Левый и правый яремные мешки по направлению вверх достигают основания черепа. С проксимальными их отрезками слиты подключичные порции подмышечных мешков. На высоте ключиц с яремно-подмышечными лимфатическими полостями соединены шейные отрезки предпозвоночных лимфатических каналов (парного грудного протока). Их формирование происходит из зачатков на месте разрушенных дорсомедиальных притоков передней кардинальной вены. Сливные яремно-подмышечные лимфатические полости в эти сроки уже имеют открытое соустье с передними кардинальными венами.

Торакальные отрезки предпозвоночных каналов оформляются позднее шейных. Их зачатки появляются у эмбрионов середины 8-й недели при частичной деструкции русла задних кардинальных вен. У эмбрионов 8 недель они представлены правым и левым каналами, которые расположены вентромедиальнее непарной и полунепарной вен и вверху соединяются с шейными порциями. У плодов 9-й недели к торакальным отрезкам предпозвоночных каналов подключается непарный ретроаортальный мешок поясничной области. Формирование его зачатков обусловлено деструкцией в руслах супракардинальных вен у эмбрионов середины и конца 8-й недели (рис. 3, 4).

У плодов 10–11-й недель яремно-подмышечные лимфатические полости и шейные отрезки предпозвоночных каналов трансформируются в яремно-подмышечно-предпозвоночное лимфатическое сплетение с зачатками узлов. При этом полость первичных лимфатических структур посредством сливающихся инвагинаций их стенки преобразуется в сплетения лимфатических капилляров. Из мезенхимных клеток между листками впячивающихся эндотелиальных дупликатур оформляются зачатки латеральных глубоких шейных, предпозвоночных и подмышечных узлов. В яремной части единого сплетения у плодов 11 недель они представлены изолированными и сливными агрегациями мезенхимных клеток в окружении густых сплетений лимфатических капилляров (рис. 5, 6).

Инвагинационный механизм (*intussusceptive lymphangiogenesis*) реализуется и при развитии клапанов лимфатических посткапилляров. Однако из-за роста створок эндотелиальные дупликатуры, образующие их, не срастаются, а устанавливаются по направлению лимфотока. Наличие разнонаправленных клапанов в посткапиллярах сплетения обеспечивает ортоградный лимфоток в двух направлениях (рис. 7, 8).

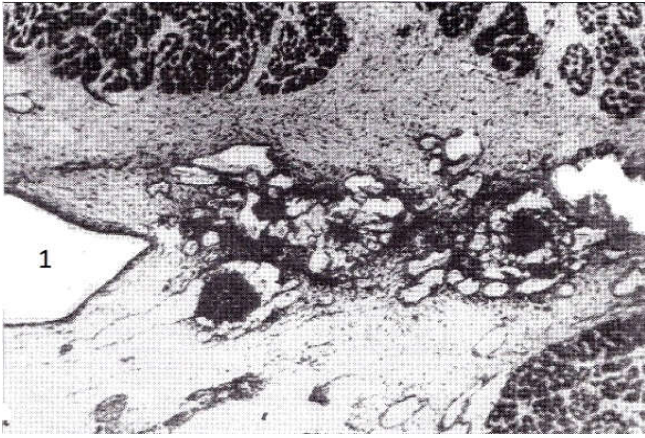


Рис. 5. Яремное сплетение с зачатками узлов округлой формы у плода 65 мм длины:

1 — внутренняя яремная вена. Поперечный срез. Гематоксилин-эозин. Об.10, ок. 5

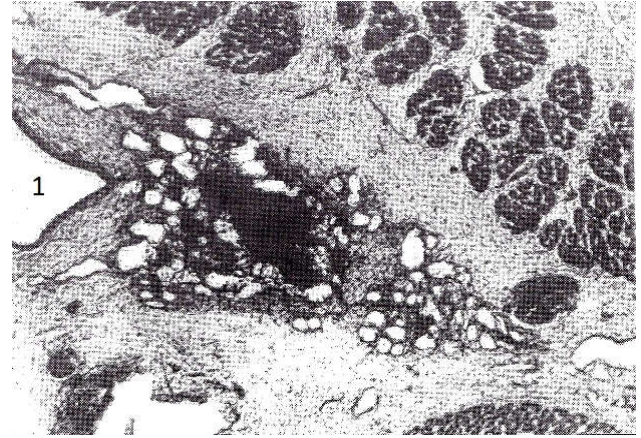


Рис. 6. Сливные агрегации зачатков узлов в яремном сплетении у плода 65 мм длины:

1 — внутренняя яремная вена. Поперечный срез. Гематоксилин-эозин. Об. 10, ок. 5

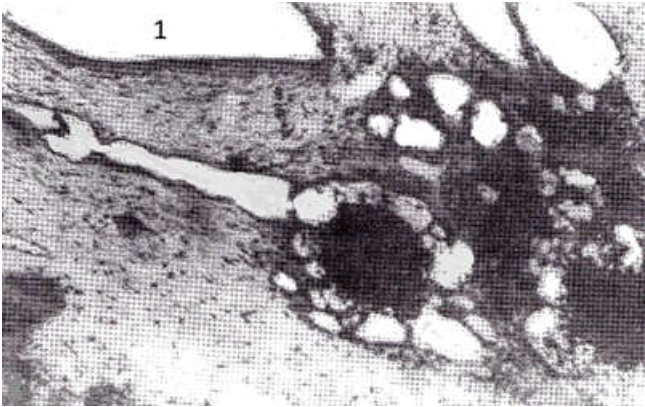


Рис. 7. Развитие клапанов в приносящем сосуде внутреннего яремного узла у плода 65 мм длины:

1 — внутренняя яремная вена. Поперечный срез. Гематоксилин-эозин.. Об. 10, ок. 5

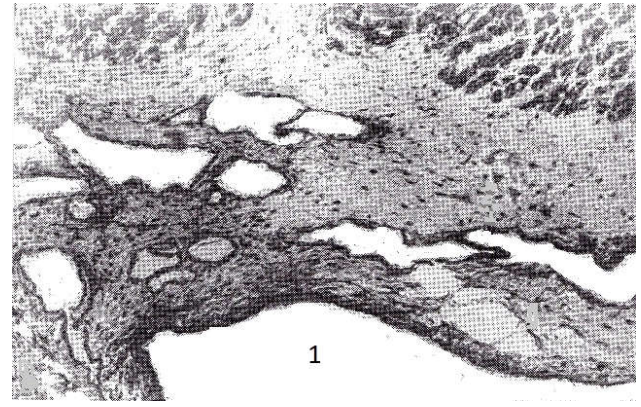


Рис. 8. Разнонаправленные клапаны в сосудах лимфатического сплетения вентральнее внутренней яремной вены у плода 65 мм длины. Поперечный срез. Гематоксилин-эозин. Об. 10, ок. 5

У плодов 12–15-й недель в физиологических условиях имеет место адаптивный процесс магистрализации яремно-подмышечно-предпозвоночных лимфатических сплетений. Он происходит в условиях возрастающей лимфопродукции и наличия незрелых узлов, замедляющих лимфоток. Совершается в сроки, когда основными факторами лимфотока являются *vis a tergo* и экстралимфатические воздействия. Его сущность — выбор оптимальных путей лимфотока. Механизм — редукция части сплетения и зачатков узлов и укрупнение персистирующих капилляров и посткапилляров. Результат — появление устойчиво сохраняющихся вариантов лимфоколлекторов. Последние отражают неодинаковую степень, протяженность и топографическое проявление адаптивного процесса.

Варианты строения шейного отрезка грудного протока оформляются раньше других его отделов — к исходу 15-й недели. При сильной магистрализации левой

яремно-предпозвоночной части лимфатического сплетения он имеет мономагистральное строение (28,3 % случаев). При слабой — сплетение лишь уменьшает свою плотность и устойчиво сохраняется в последующем (3,8 % случаев). При средней степени процесса оформляются промежуточные варианты шейной части протока (67,9 % случаев). Они представлены двумя магистральями (41,5 %), тремя магистральями (15,1 %), магистралью с коллатералью (9,4 %) и магистралью с сопровождающим сплетением (1,9 % случаев).

Магистрализация левой яремно-предпозвоночной части сплетения имеет медиальное, латеральное или сочетанное топографическое проявление. Они определяют позицию шейной части грудного протока относительно левой внутренней яремной вены и сосудов левого венозного угла. При медиальном проявлении адаптивные преобразования в основном охватывают предпозвоночную часть сплетения, расположенную медиальнее и позади внутренней яремной вены. При его реализации шейная часть протока залегает справа от левой внутренней яремной вены и ее условного продолжения вниз (58,5 % случаев). При латеральном проявлении изменениям подвергается яремная часть сплетения. Он обеспечивает позицию терминального отрезка протока слева от внутренней яремной вены (1,9 % случаев). При сочетанном проявлении в адаптивный процесс вовлекаются обе части яремно-предпозвоночной порции сплетения и шейный отдел протока имеет отрезки медиальнее, позади и латеральнее левой внутренней яремной вены (39,6 % случаев). Протяженность магистрализации обуславливает длину и уровень расположения верхней границы шейного отрезка грудного протока. При малой протяженности проток не поднимается выше нижнего края CVII (15,1 % случаев); при умеренной — достигает тела CVII или CVI (64,2 % случаев), а при большой — CV или CIV (20,7 %).

Комбинации неодинаковой степени магистрализации (сильной, средней или слабой), топографического проявления (медиального, латерального или сочетанного) и различной протяженности (малой, умеренной или большой) определяют многообразие организации шейной части грудного протока. Ее строение в большинстве наблюдений отражает среднюю степень (67,9 % случаев), медиальное топографическое проявление (58,5 %) и умеренную протяженность (64,2 %) магистрализации левой яремно-предпозвоночной части лимфатического сплетения. Дуга грудного протока выявлена в 64,2 % случаев. В 43,5 % случаев она регистрируется при умеренной протяженности магистрализации, постоянно — при большой (20,7 %) и отсутствует при малой. Чаще всего дуга одиночная (49,1 % случаев) и значительно реже — двойная (15,1 % случаев). При полимагистральной шейной части протока ее иногда формируют только верхние русла (рис. 9).

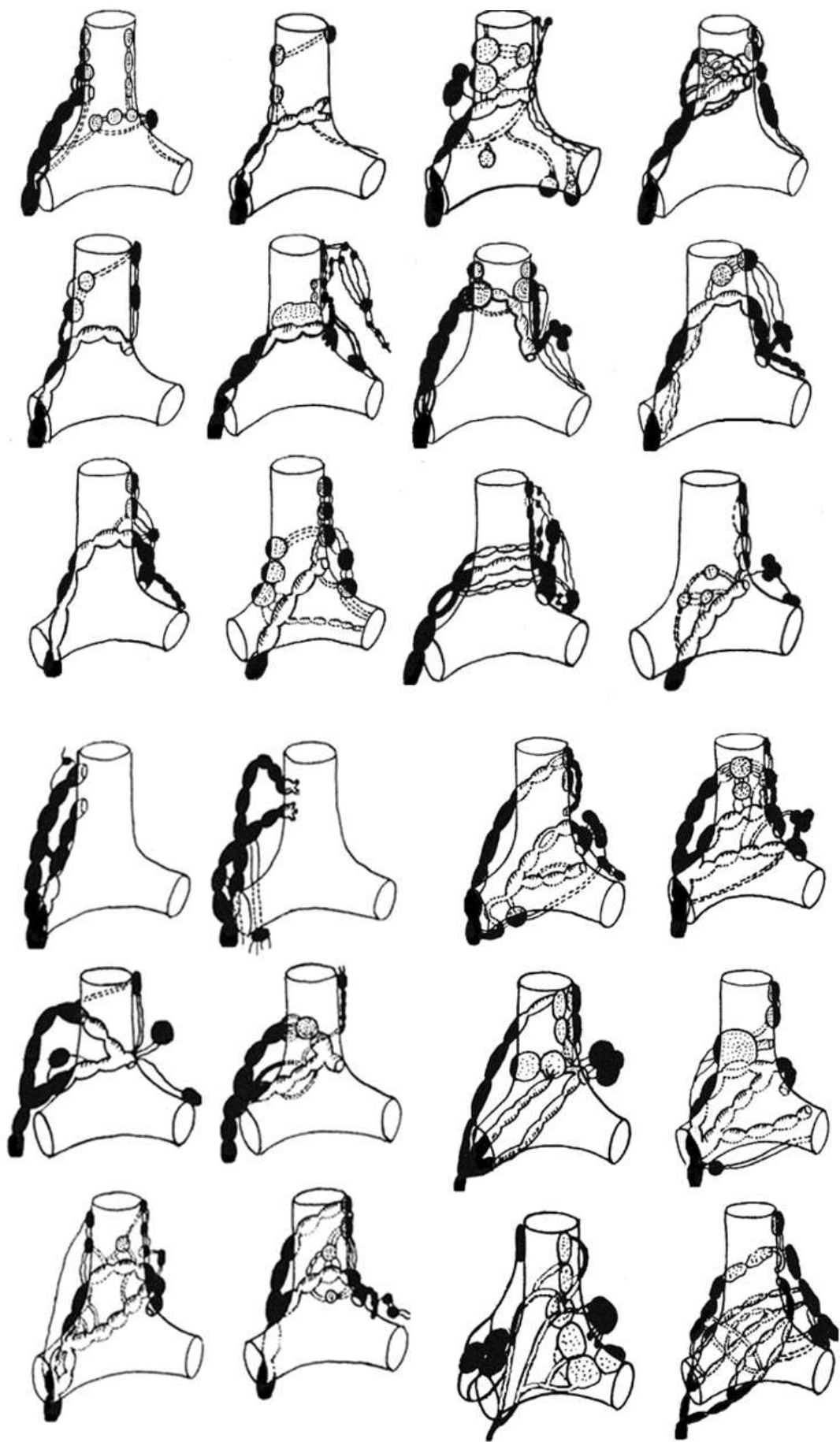


Рис. 9. Варианты строения шейной части грудного протока у плодов 15–36 недель

Горизонтальная линия, проведенная через венозный угол и вертикальная — вдоль наружной границы левой внутренней яремной вены, позволяют идентифицировать три типа строения шейной части грудного протока: яремный (51,0 %), подъяремный (11,3 %) и комбинированный (37,7 % случаев). При яремном типе шейная часть протока локализуется медиальнее левой внутренней яремной вены (9,4 %), медиальнее и позади нее (26,4 %), справа, позади и слева от этого сосуда (15,2 % случаев). Подъяремный тип характеризуется расположением шейного отрезка протока ниже внутренней яремной вены, позади венозного угла или плечеголовной вены. Комбинированный вариант отличается наличием у шейной части протока яремной и подъяремной (20,7 %), яремной и подключичной (9,4 %), подъяремной и подключичной (5,7 %), яремной, подъяремной и подключичной порций (1,9 % случаев). Различия проявляются также локализацией и числом лимфовенозных соустьев. Чаще встречается одно соустье с венами (54,7 %), реже их два (26,4 %) или три-четыре (18,9 % случаев). В большинстве наблюдений проток открывается только в венозный угол шеи (44,0 %), реже — только во внутреннюю яремную вену (28,0 %) и редко — в подключичную вену (4,0 % случаев). В четверти наблюдений констатированы варианты сочетанного впадения в венозный угол и подключичную вену (12,0 %), венозный угол и внутреннюю яремную вену (4,0 %), венозный угол, внутреннюю яремную и подключичную вены (8,0 % случаев). Механизм формирования лимфовенозных соустьев инвагинационный. На 7-й неделе эмбриогенеза оформляются слепые дубликатуры из венозного и лимфатического эндотелия в просвете вен. На 8-й неделе происходит их прорыв с образованием открытого лимфовенозного соустья и клапана.

Заключение

Лимфатическое русло шеи в зоне формирования будущей шейной части грудного протока в различные сроки представлено зачатками, яремным мешком и шейными отрезками предпозвоночных каналов (первичными лимфатическими структурами), яремно-предпозвоночным лимфатическим сплетением с зачатками узлов, вариантами шейного отдела грудного протока. Основные макромикроскопические механизмы преобразований — деструкция части притоков передних кардинальных вен при формировании зачатков (пусковой фактор), слияние и эндотелизация вторичных экскаваций в мезенхиме при оформлении первичных лимфатических структур, инвагинационный механизм (*intussusceptive lymphangiogenesis*) при развитии лимфовенозных соустьев, зачатков узлов, лимфатических сплетений и межклапанных сегментов сосудов. Многочисленные варианты строения шейного отдела грудного протока формируются при магистральной левосторонней яремно-предпозвоночной лимфатической связи с зачатками узлов у плодов 12–14 недель. Они отражают различную степень (слабую, среднюю или сильную), неодинаковую протяженность (малую, умеренную или большую) и топографическое проявление (медиальное, латеральное или сочетанное) этого адаптивного процесса. Его механизм — редукция части капилляров сплетения и укрупнение персистирующих.

Литература

1. Жданов, Д. А. Хирургическая анатомия грудного протока и главных лимфатических коллекторов и узлов туловища : монография / Д. А. Жданов : предисл. Е. Л. Березова. — Горький : [б. и.], 1943. — 220 с. — URL: <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000787771>. (дата обращения: 23.08.2022). — Текст : электронный.
2. Sabin, F. R. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as wholly / F. R. Sabin. — Text : visual // Amer. J. Anat. — 1909 ; 9 : 43-93.
3. Putte, S. C. J. van der. The development of the Lymphatic System in Man / S. C. J. van der Putte. — Berlin & Heidelberg & New York : Springer-Verlag ; 1975. —Text : visual.
4. Круцяк, В. Н. Развитие яремных лимфатических мешков и становление топографии шейного отдела грудного протока в раннем онтогенезе человека / В. Н. Круцяк, И. Ю. Полянский. — Текст : непосредственный // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1986. — № 91 (12). — С. 57-65.
5. Kampmeier, O. F. Evolution and comparative morphology of the lymphatic system / O. F. Kampmeier. — Springfield : Charles C. Thomas. — 1969. — Text : visual.
6. Balankura, N. K. Development of mammalian lymphatic system / N. K. Balankura. — Text : visual // Natura (London). -1951. — 168 (1) : 196-197.
7. Тцндурь, G. Zur Ontogenese des Lymphatischen System. Handbuch der Allgemeinen Pathology. Bd. III/6. Lymphgefasssystem. Lymph Vessels system / G. Тцндурь, St. Kubic. — Berlin & Heidelberg & New York : Springer-Verlag, 1972. — 1-38.
8. Lewis, F. T. On the cervical Veins and Lymphatics in Four Human Embryos with an Interpretation of Anomalies of the Subclavian and Jugular Veins in the Adult / F. T. Lewis. — Text : visual // Anatomical Record. — 1909. — 9 : 229-248.
9. Филиппов, А. И. О морфологии грудного лимфатического протока плодов человека / А. И. Филиппов, И. К. Бродская. — Текст : непосредственный // Материалы девятой научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии, апрель 1969 года. Т. 1 : Возрастная морфология / ред. А. А. Маркосян. — Москва : [б. и.], 1969. — С. 473-474.

Шуркус Евгения Алексеевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры морфологии человека ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41, тел. 8(812) 303-50-00, доб. 8582, E-mail: Lermount-27@mail.ru, тел +79818426936

А.А.Яковлев¹, Ю.Г. Васильев², Г.В. Шумихина¹, Д.С. Берестов²

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,

² ФГБОУ ВО «Ижевская государственная сельскохозяйственная академия»

ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА СТРУКТУРУ ТОЩЕЙ КИШКИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ ОТВЕТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Высокая распространенность применения химиотерапевтических препаратов требуют изучения механизмов их действия. В данной статье рассмотрены некоторые механизмы проапоптотического действия доксорубицина на тонкую кишку экспериментальных животных. Выявлен ряд закономерностей структурных морфологических ответов. В качестве объекта исследования были использованы белые беспородные мыши, сформированные по принципу пар-аналогов, с выделением двух экспериментальных и одной контрольной группы. На 14 сутки эксперимента животные выводились из эксперимента, с последующей визуальной оценкой органов брюшной полости, и микроскопической организации краниальных отделов тонкой кишки. В результате при макроскопическом исследовании выявлена выраженная реакция с формированием асептического перитонита и развитием достаточно грубых функциональных изменений непарных органов брюшной полости. При микроскопическом исследовании определены неспецифические виды ответов на введение доксорубицина с формированием десквамации эпителия, лейкоцитарной и мононуклеарной инфильтрации в различных отделах кишки, вакуолизацией экзокриноцитов. Существуют выраженные отличия ответов среди особей разного пола, на введение равного количества доксорубицина. Выраженность ответов на введение препарата также имела дозозависимый эффект.

Ключевые слова: тощая кишка, доксорубицин, апоптоз, клеточные реакции

A.A.Yakovlev¹, Yu.G.Vasiliev², G.V. Shumikhina¹, D.S. Berestov²

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Agricultural Academy

THE DOXORUBICIN'S EFFECT ON THE STRUCTURE OF THE JEJUNUM IN THE ACUTE PHASE OF THE RESPONSE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The high prevalence of using chemotherapeutic drugs requires studying the mechanisms of their action. This article discusses some of the mechanisms doxorubicin's proapoptotic effects of experimental animals' jejunum. Some patterns of structural morphological responses were revealed. As an object of study were used white outbred mice, formed according to the principle of pairs of analogues, with the formation of two experimental and one control group. On the 14th day of the experiment, the animals were withdrawn from the experiment, followed by a visual assessment of the abdominal organs and the microscopic organization of the jejunum. As a result, a macroscopic examination revealed a pronounced reaction with the formation of aseptic peritonitis and the development of rather gross functional changes in unpaired abdominal organs. Microscopic examination revealed non-specific types of responses to the administration of doxorubicin in the form of the formation of leukocyte infiltration in various parts of the liver and hepatic lobules, the accumulation of fatty inclusions in the cytoplasm of exocrinocytes. Also, there are pronounced differences in responses among individuals of different sexes to the injection of the same amount of doxorubicin. The severity of responses to drug administration also had a dose-dependent effect.

Keywords: jejunum, doxorubicin, apoptosis, cellular reactions

Введение

Применение ряда химиотерапевтических препаратов, в том числе антрациклиновых антибиотиков приводит к ярко выраженным проапоптотическим изменениям в органах мишенях [1, 2, 3]. Наибольшее влияние данные препараты оказывают на лабильные клеточные популяции. Среди антрациклиновых антибиотиков самым широко используемым является доксорубицин. Его механизм действия связан с митохондриальной дисфункцией, образованием свободных радикалов, интеркалированием ДНК клеток-мишеней, блоком митоза за счет ограничения активности топоизомеразы II. Проапоптотическая активность также стимулирует сенесцентный фенотип у наиболее активно делящихся клеток (Lopez-Otin et al., 2013). В данной работе рассмотрены цитопатические реакции доксорубицина на клеточные популяции тощей кишки белых мышей.

Цель работы

Качественная оценка макро- и микроструктуры тощей кишки белых мышей на фоне введения доксорубицина.

Материал и методы

В качестве экспериментальных животных были взяты белые мыши, сформированные в группы по принципу «случай-контроль», где в качестве «случая» рассматриваются животные, которым вводился доксорубицин в дозировках 5 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. Количество животных определено минимальной статистической потребностью: контроль — 5 самцов, 5 самок; экспериментальная группа с введением 10 мг/кг — 5 самцов, 5 самок; экспериментальная группа 5 мг/кг — 5 самцов, 5 самок. Выведение животных из эксперимента производился на 14 сутки эксперимента методом декапитации, по общепринятой методике, с применением телитаминового наркоза. Доксорубицин вводился внутривентрально с предварительным разведением физиологическим раствором до объема, удобного для дозирования (0,1 мл на каждые 10 г живой массы), контрольные животные получали эквивалентное количество физиологического раствора. Во всех опытах использовался препарат доксорубицина «Адрибластин» фирмы «Pfizer», форма выпуска — порошок лиофилизированный для приготовления инъекций, 10 мг (PHARMACIA & UPJOHN Актавис Италия С.п.А. Пфайзер Италия С.р.Л. Фармация и Апджон С.п.А., страна Италия). Препарат вводился внутривентрально. Контрольные животные получали внутривентрально эквивалентное количество физиологического раствора. Перед введением препарата каждое животное индивидуально взвешивалось. После выведения животного из эксперимента производилась макроскопическая оценка повреждений органов брюшной полости.

Для гистологического исследования сразу после выведения животных из эксперимента в нейтральный забуференный формалин отбирались образцы тощей кишки.

Фиксация и промывка образцов проводилась по общепринятой методике. Обезвоживание препаратов осуществлялось путем проведения образцов через спирты восходящей концентрации. Заливка производилась в парафиновую среду «Histomix», с последующим изготовлением на ротационном микротоме парафино-

вых срезов толщиной 5–7 мкм и дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель» и микроскопическим анализом. Полученная картина описывалась, а также документировалась с помощью окуляр-видеокамеры.

Исследования выполнены исходя из «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) [4] и Правил лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010) [5,6]. Экспериментальную часть работы на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986) [8] и Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 [7]. Животные содержались в стандартных условиях вивария.

Результаты и обсуждение

Макроскопически в контроле выявлялась интактная брюшная полость без признаков сосудистых реакций, на фоне отсутствия жидкости. У животных, получавших доксорубицин, на вскрытии наблюдалась картина компенсированной динамической кишечной непроходимости, с имбибицией стенки кишки пигментами химуса, развитием картины умеренного асептического перитонита с серозным экссудатом, со слабо выраженными проявлениями гиперемии сосудов брыжейки и серозных оболочек кишечника и желудка. Степень выраженности этих изменений явно коррелировала с дозой препарата. Зачастую наблюдалось умеренное уменьшение размеров селезенки. Выраженных видимых визуальных изменений в других органах выявлено не было.

У контрольных животных самок и самцов стенка краниальных отделов тощей кишки имела типичное строение, без изменений общей структурной организации. Ворсинки полностью покрыты эпителием. Соединительнотканная основа ворсинок интактна. Эпителиоциты ворсинок кишечника высокие, с хорошо развитой каемкой. Каемчатые энтероциты в основании и теле ворсинки имеют ярко оксифильную окраску цитоплазмы, овальные ядра, с заметным ядрышковым аппаратом с одним и более ядрышками. Умеренно развит пристеночный гетерохроматин.

Бокаловидные экзокриноциты немногочисленны и преобладают в основаниях ворсинок. Ядра треугольные или удлинённые, сжатые, богатые гетерохроматином, ядрышки нередко плохо отлеживаются, мелкие, плотные.

В криптах преобладают бескаемчатые и каемчатые энтероциты. Прослеживаются фигуры митоза в криптах и в средней части ворсинок.

На дне крипт ясно отслеживаются популяции апикально-зернистых экзокриноцитов (клетки Панета), с крупными оксифильными гранулами в просветленной цитоплазме в апикальной части клеток.

Собственная пластинка слизистой с единичными мелкоклеточными мононуклеарными инфильтратами (до 5 клеток) на уровне основания ворсин.

Проявления кариопикноза и кариорексиса преобладают в клетках на вершине ворсинок. Имеются лишь единичные апоптотические фигуры по ходу ворсинок и в криптах (не более 1–2 на 3–4 поля зрения).

Собственная и мышечная пластики слизистой имеют типичное строение. Выявляются единичные лимфоидные узелки. Митотическая активность в соединительнотканых оболочках минимальна, преимущественно в соединительнотканной основе ворсинок, и вблизи мышечной пластинки слизистой (не более 1–2 фигур на 2–3 поля зрения). Апоптотические тела выявляются как случайные находки в виде диффузных проявлений в структурах соединительной ткани и лимфоидных узелков.

Гладкие миоциты мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочки имеют типичное строение.

У самцов после введения доксорубина 10 мг/кг во всех рассматриваемых случаях изменения выражены умеренно. Имеются зоны десквамации эпителия, с наличием мононуклеарной инфильтрации в местах слущивания. Ядра каемчатых энтероцитов набухшие, цитоплазма некоторых энтероцитов вакуолизирована. Среди эпителиоцитов существенно больше бокаловидных экзокриноцитов. По ходу эпителия нередко видны мигрирующие лимфоциты. В апикальной части эпителия ворсинок расширены межклеточные каналцы. Фигуры апоптозов выявляются как на вершинах, так и по ходу ворсинок и их основания, что также имеет место и в криптах (до 0,7–0,9 % по отношению к общей популяции). В криптах проявления митотической активности существенно ниже, по отношению к контрольным животным (0–1 случай митоза в поле зрения). В субэпителиальных зонах ворсинок проявления интерстициального отека. На дне крипт отмечается уменьшение популяций клеток Панета, на 20–25 % в сравнении с контрольной группой.

В собственной пластинке слизистой относительно часто выявляются явления кариопикноза и кариорексиса, апоптотические фигуры (2–3 поле зрения), венозное полнокровие. В мышечной пластинке слизистой определяются множественные — до 5–6 в поле зрения апоптотические фигуры. Мышечная оболочка при этом интактна. Серозная оболочка отечна, с незначительной лимфоидной инфильтрацией соединительнотканой пластинки. Мезотелий набухший, имеются отдельные участки деэпителизации.

В одном случае выявлена очаговая выраженная лимфоидная инфильтрация слизистой и подслизистой основы. Эпителий над этим инфильтратом сохранен, как сохранена структура крипт и ворсинок.

У самок после введения доксорубина 10 мг/кг изменения менее выражены: ворсинки имеют типичное строение. На вершинах ворсинок отчетливо прослеживаются зоны набухания эпителиоцитов, с единичными зонами слущивания. В вершинах и средней части ворсинок прослеживаются немногочисленные клетки с пикнотическими ядрами, фигуры апоптоза единичны, преимущественно на вершинах ворсинок. Среди клеточных популяций эпителия преобладают бокаловидные экзокриноциты. В криптах фигуры апоптоза не определяются.

Собственная пластинка слизистой организована типично, сосуды полнокровны, с наличием мелких периваскулярных инфильтратов, с клетками лимфоидно-мононуклеарного ряда (до 5–6 клеток в инфильтрате). Клетки с наличием кариопикноза и кариорексиса единичные (1–2 на 5–6 полей зрения). В мышечной пластинке слизистой и мышечной оболочке, определяются клетки, с вакуолизированной цитоплазмой, апоптотическими фигурами до 5–6 в поле зрения. Мезотелий утолщен, с наличием зон деэпителизации, зонами лимфоидной инфильтрации.

У самцов после введения доксорубина 5 мг/кг изменения минимальны. Общая организация тонкой кишки не изменена. Реактивные ответы ограничены появлением клеток моноцитарно-макрофагического ряда в собственной пластинке слизистой и среди мезотелиоцитов. В мышечной пластинке слизистой определяются единичные фигуры апоптоза, с наличием 1–2 митотических фигур в поле зрения. Мезотелий несколько утолщен, с наличием зон лимфоидной инфильтрации, до 2–3 клеток в инфильтрате.

У самок после введения доксорубина 5 мг/кг значимых изменений, в сравнении с контролем не выявлено.

Заключение

Внутрибрюшинное введение доксорубина в острую фазу ведет к усилению проявлений апоптозов в клеточных популяциях слизистой и серозной оболочек тощей кишки. Проапоптотическая активность имеет выраженный дозозависимый эффект, что проявляется в нарастании количества апоптозов на фоне применения доксорубина в дозе от 5 мг/кг до 10 мг/кг. Имеются значительные гендерные различия, выражающиеся в менее выраженных изменениях у самок по сравнению с самцами в аналогичных группах (меньшее количество апоптозов и меньшее количество инфильтратов у самок в сравнении с самцами).

Литература

1. Harrington, K. L. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer / Part. 2 : Clinical development / K. L. Harrington, C. R. Lewanski, S. W. Stewart. — Text : visual // Clin Oncol. — 2000. — 12 : 16–24.
2. Ewer, M. S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs / M. S. Ewer, R. S. Benjamin. — Text : visual // The Chemotherapy source book / Ed. M. C. Perry. -1997. — p. 649–63.
3. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol / R. D. Olson, P. S. Mushlin, D. E. Breuner [et al.]. — Text : visual // Proc Natl acad Sci USA. — 1988. — 85 : 3585–9
4. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубина и его ниосомальной формы / И. А. Базиков, Э. В. Бейер, В. В. Лукинова, А. Н. Мальцев. — Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2015. — Т. 10, № 4. — С. 403-406.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. — Москва : Гриф и К, 2012. — 944 А • . — ISBN: 978-5-8125-17667-0. — Текст : непосредственный.
6. Правила лабораторной практики : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010. Зарегистрирован в Минюсте РФ 13 октября 2010 г. Регистрационный N 18713. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691><https://normativ.kontur.ru/>

document?moduleId=1&documentId=165691 (дата обращения: 20.08.2022). — Текст : электронный.

7. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных : Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977. — URL: — http://primatologia.ru/images/NII/GLP/3_2_prikaz_minzdrawa_o_merah_zhiwotnyh.pdf (дата обращения: 20.09.2022). — Текст : электронный.
8. European Convention for Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.

Яковлев Алексей Анатольевич (контактное лицо) — аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ, histolog@igma.udm.ru, al-an.iakowlew@yandex.ru, +79048380079

В.Л. Янин, Ю.В. Алексеева, Н.А. Сазонова, О.М. Бондаренко, О.А. Анищенко, Я.А. Карпова, Я.С. Виколева, М.О. Виколов, Т.Р. Биктимиров

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Ханты — Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск

О НЕФРИДАЛЬНОМ ТИПЕ СТРОЕНИЯ НЕФРОНА ПЕРВИЧНОЙ ПОЧКИ У ЭМБРИОНОВ СИРИЙСКОГО ХОМЯКА (MESOCRICETUS AURATUS)

В результате исследований эмбрионов сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) в первичной почке выявлен новый тип нефрона — нефридиальный, в структуре которого присутствуют гомологи почечных телец (мезенхимо-прокситубулярные, васкуло-прокситубулярные контакты), проксимальный и дистальный отделы.

Ключевые слова: мезонефрос, первичная почка, эмбриогенез, *Mesocricetus auratus*.

V.L.Yanin, Yu.V.Alekseeva, N.A.Sazonova, O.M.Bondarenko, O.A. Anishchenko, Ya.A.Karпова, Ya.S.Vikolova, M.O.Vikolov, T.R.Biktimirov

Budgetary institution of higher education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra «Khanty — Mansiysk State Medical Academy», Khanty-Mansiysk

ON THE NEPHRIDIAL STRUCTURE OF THE PRIMARY KIDNEY NEPHRON IN SYRIAN HAMST EMBRYOS (MESOCRICETUS AURATUS)

As a result of studies of embryos of the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) in the primary kidney, a new type of nephron was identified — nephridial, in the structure of which there are homologues of renal bodies (mesenchymo-proximal, vascular-proximal contacts), proximal and distal sections.

Keywords: mesonephros, primary kidney, embryonic *Mesocricetus auratus*.

Введение

Ключевую роль в фило- и онтогенезе мочевой системы у млекопитающих и человека играет мезонефрос. Морфогенез и структура первичной почки моделируют основные этапы развития и структуры постоянной почки, в том числе принципы строения нефронов. Структура нефрона, имеющего в своем составе почечное тельце и дифференцированный на отделы каналец, определяется на уровне мезонефроса и в последующем закрепляется на уровне окончательной почки [6, 8, 9, 10].

Вместе с тем, у некоторых видов млекопитающих [1, 2, 9] первичная почка имеет довольно упрощённое, «примитивное» строение, что проявляется в отсутствии почечных телец в нефронах и слабой дифференцировке канальцев на отделы. Выше изложенное обуславливает актуальность исследований мезонефроса у разных видов животных, в том числе в сравнительном аспекте [3, 4, 5, 7].

Цель исследования

Формулировка концепции мезо-метанефральных отношений, как основы формирования мочевой системы у млекопитающих и понимания эволюции нефроногенеза на уровне первичной почки.

Материал и методы

Исследования проведены на эмбрионах сирийского хомяка (*MESOCRICETUS AURATUS*), полученных от самок с датированным сроком беременности на 8–14 сутки post coitus (pc), что соответствует 11–20-й стадиям развития, с интервалом 6 часов. Исследовано 277 эмбрионов с использованием методов световой микроскопии, иммуногистохимии, морфометрии.

Результаты и обсуждение

Мочевая система у сирийского хомяка начинает формироваться на 13 стадии развития (9 суток 0 часов — 9 суток 06 часов pc). В промежуточной мезенхиме в кранио-цервикальной части тела образуются парные эпителиальные тубулярные структуры — каналцы головной почки. В последующем, паракордально, по задней стенке тела формируются продольно ориентированные в кранио-каудальном направлении парные эпителиальные тяжи — протоки пронефроса, продолжающиеся в мезонефральные протоки. Перпендикулярно протокам в торакальной части тела каудальнее располагаются эпителиальные тяжи и каналцы, окруженные кровеносными капиллярами. Комплекс «мезонефральный проток, мезонефральные каналцы, кровеносные сосуды, мезенхима» идентифицируется как первичная почка, комплекс «мезонефральный каналец, кровеносные капилляры, мезенхима» — нефрон первичной почки.

Канальцы первичной почки слепо начинаются в мезенхиме. Начальные участки канальцев взаимодействуют с кровеносными капиллярами, формируя васкуло-тубулярные контакты. В том месте, где каналец соприкасается с эндотелием капилляра, наблюдается разрыхление эпителия, с образованием межклеточных щелей. Так как начальный участок мезонефрона располагается медиальнее, в сравнении с другими отделами, этот отдел идентифицирован как проксимальный отдел мезонефрального канальца. Начальный отдел мезонефрального канальца переходит в меньший по диаметру дистальный, который продолжается в мезонефральный проток.

В мезонефросе имеются крупные сосуды, которые имеют метамерное расположение в дорсальной части органа, а также капилляры, взаимодействующие с проксимальными канальцами.

В течении 14 стадии развития (9 суток 12 часов — 9 суток 18 часов pc) наблюдается новообразование мезонефральных канальцев и их дифференцировка на отделы. Происходит формирование васкуло- и мезенхимо-прокситубулярных контактов. В начальном отделе проксимального канальца обращенного в мезенхиму, эпителиоциты располагаются «веерообразно», просвет канальца имеет сообщение с межклеточным пространством мезенхимы. Формируется мезенхимо-прокситубулярный контакт в форме «нефростомы», через который, вероятно, происходит взаимодействие просвета канальцев и межклеточных пространств мезенхимы.

В дальнейшем первичная почка проявляет признаки органного строения, содержит дифференцированные на отделы мезонефральные каналцы, а также васкуло- и мезенхимо-прокситубулярные комплексы. Мезонефральный проток

достигает каудальной части тела и соединяется с клоакой. Характерен высокий уровень васкуляризации мезонефроса: в промежутках между Вольфовым протоком и мезонефральными канальцами располагаются сравнительно крупные сосудистые полости, которые «сопровождают» мезонефральные канальцы.

На 16–19 стадиях структура первичной почки усложняется, инициируются эмбриональные морфогенезы половых желез, постоянной почки, надпочечника и, как следствие, формируются провизорные эмбриональные полиорганные комплексы, в основе которых лежит Вольфово тело, взаимодействующее с аортой, зачатками гонад, метанефроса, адреналовых желёз. На вентро-медиальной поверхности Вольфова тела клетками целомического эпителия и мезонефральной мезенхимы формируется половой валик. Первичная почка взаимодействует с эмбриональной аортой, формируется аорто-гонадо-мезонефральный комплекс. В каудальной части тела в области несегментированной промежуточной мезодермы — метанефрогенной бластемы с участием метанефрального дивертикула мезонефрального протока закладывается метанефрос.

Структура первичной почки усложняется, продолжается органоспецифическая дифференцировка мезонефронов: канальцы удлиняются, нарастает их извитость, выраженность проксимальных и дистальных отделов, васкуло- и мезенхимо-прокситубулярных контактов. Мезонефральный эпителий демонстрирует признаки пролиферации и апоптоза. Часть мезонефронов дистальными отделами открываются в общий собирательный каналец, взаимодействующий с мезонефральным протоком. Часть канальцев каудальной части органа с Вольфовым протоком не взаимодействуют. Канальцы каудальной части возникают в мезенхиме, апоптозом разрушаются и не проявляют признаки функциональной активности. Канальцы краниальной части первичной почки в большей степени обнаруживают признаки секреции и взаимодействуют с Вольфовым протоком. Идентифицируется 2 группы мезонефронов: краниальная и каудальная. Канальцы, занимающие в органе краниальное положение и взаимодействующие с Вольфовым протоком, и мезонефроны, располагающиеся каудальнее и с Вольфовым протоком не взаимодействующие.

В целом, мезонефроны характеризуются максимальной извитостью, приобретая S-образную форму, протяженностью, мезонефральный эпителий — высоким уровнем пролиферативной активности. Максимальных проявлений достигает дифференцировка на проксимальные и дистальные отделы. Канальцы имеют четко выраженные просветы, в проксимальных отделах эпителий проявляет признаки секреции. Сосуды концентрируются в зонах расположения канальцев, формируя перитубулярную сеть. Наблюдается дифференцировка перитубулярной мезенхимы: уплощенные мезенхимальные клетки располагаются концентрически, формируя подобие «капсулы». В участках Вольфова тела, не содержащих канальцы, мезенхима не проявляет подобных признаков. Васкуло- и мезенхимо-прокситубулярные контакты получают максимальное развитие (рис. 1, 2).

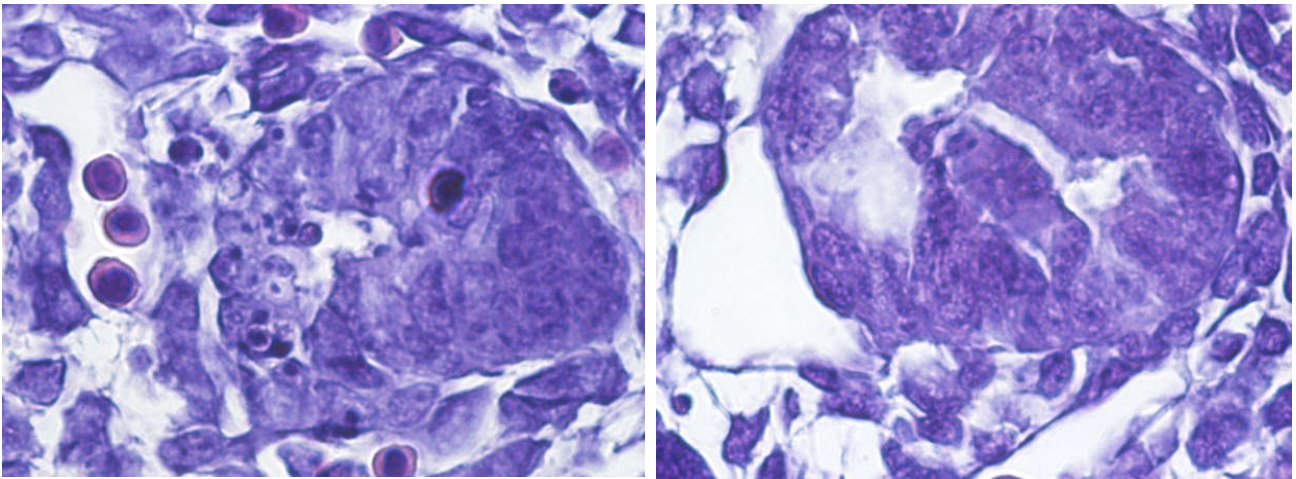


Рис. 1. Зародыш сирийского хомяка, 16 стадия развития. Васкуло-проксиматубулярный контакт. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 100

Мезонефральный проток имеет выраженные границы, стенка образована цилиндрическим эпителием с признаками митотической активности, просвет выражен, присутствуют признаки апокриновой секреции.

В течение 20 стадии и позднее определяются признаки инволюции первичной почки, в наибольшей степени выраженные в каудальной части органа. Сохраняются мезонефральные канальцы краниальной группы, на основе которых в последующем будут формироваться, в случае образования тестикулярной системы, выносящие канальцы, составляющие основу головки придатка семенника.

Морфометрически выявлены различия между канальцами на сроках развития 9 суток 6 часов — 10 суток 6 часов и позднее 10 суток 12 часов рс. Канальцы в период 9 суток 6 часов — 10 суток 6 часов характеризуются размерами значительно превышающими таковые у канальцев на сроках 10 суток 12 часов и позднее. Морфогенез мезонефральных канальцев в первичной почке осуществляется в кранио-каудальном направлении. Результаты морфометрии позволяют выделить две генерация мезонефральных канальцев: краниальную, существующую в период 9 суток 6 часов — 10 суток 6 часов, и каудальную, существующую в период 10 суток 12 часов рс и позднее (рис. 2, 3).

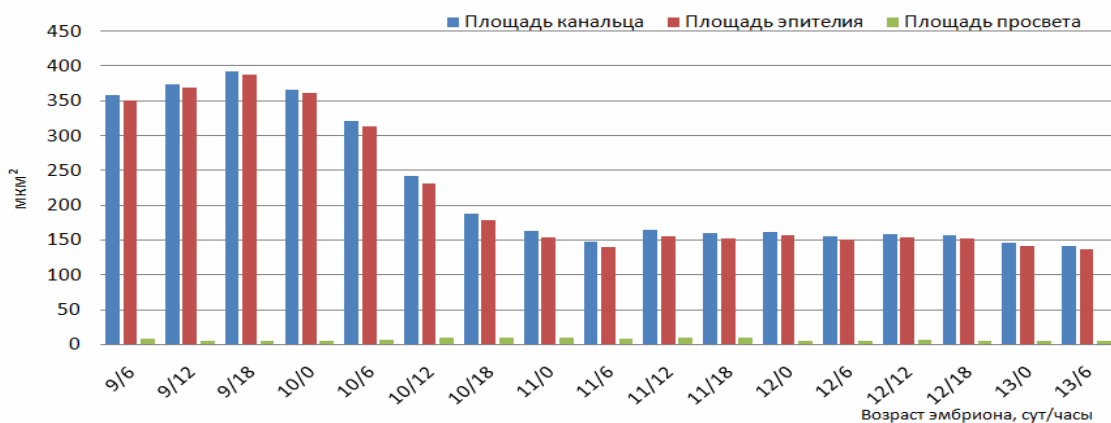


Рис. 3. Динамика показателей площадей проксимальных канальцев, просвета и эпителия



Рис. 4. Динамика показателей площадей дистальных канальцев, просвета и эпителия

Выводы

Таким образом, установлено, что в первичной почке у сирийского хомяка формируется 2 генерации мезонефральных нефронов: краниальная и каудальная. Нефроны характеризуются нефридиальным типом строения. В структуре нефрона выделяется 2 отдела: проксимальный и дистальный. Проксимальные отделы канальцев слепо начинаются в мезенхиме и для этих «начальных» отделов характерны особые отношения с окружающей мезенхимой и капиллярами. В этих участках наблюдается либо «разрыхление» эпителиального пласта апоптозом, либо тесное взаимоотношение капилляра и канальца. Эти участки идентифицированы как «мезенхимо-прокситубулярные» и «васкуло-прокситубулярные» контакты. Вероятно, в зоне контактов осуществляется фильтрационный процесс с вектором «межклеточные мезенхимные пространства ! просвет канальца», «капилляр ! просвет канальца». Эти участки представляют собой гомологи почечных телец — эволюционный этап формирования фильтрационного аппарата нефрона в форме почечного тельца.

Литература

1. Алексеева, Ю. В. Структура первичной почки у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) / Ю. В. Алексеева. — Текст : непосредственный // Медицинская наука и образования Урала. — 2022. — Т. 23, № 1(109). — С. 14-18.
2. Молокова, С. А. Характеристика провизорного морфогенеза промежуточной мезодермы млекопитающих на примере развития первичной почки крысы : специальность 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» : автореф. дис. канд. биол. наук / Молокова Светлана Александровна ; Ханты — Мансийская государственная медицинская академия. — Томск, 2010. — 23 с. — Место защиты : Сибирский государственный медицинский университета. — Текст : непосредственный.
3. Роль принципа провизорности в реализации филэмбриогенезов / С. М. Пантелеев, Л. В. Вихарева, А. В. Контарев, С. А. Молокова. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2005. — № 4. — С. 14–19.
4. Проблемы морфогенеза, презумпция провизорности / Г. С. Соловьёв, В. Л. Янин, С. М. Пантелеев [и др.]. — Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века. : сборник научных трудов. Вып. 6. Гистогенез, реактивность и регенерация тканей, Санкт — Петербург, 13-14 мая 2021 года / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — Санкт-Петербург : ДЕАН. — 2021. — С. 62-74.

5. Шидин, В. А. Феномен провизорности как универсальный механизм морфогенеза тканей и органов человека и позвоночных животных (экспериментально-морфологическое исследование) : специальность 1.5.22 «Клеточная биология», 3.3.1 «Анатомия человека» : автореф. дис. д-ра мед. наук / Шидин Владимир Александрович ; Тюменский государственный медицинский университет. — Тюмень, 2022. — 229 с. — Место защиты : Тюменский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
6. Первичная почка как дефинитивный и провизорный орган на этапах эволюционирования животных типа хордовых / В. А. Шидин, А. В. Елифанов, Д. А. Мухамедьяров [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2019. — Т. 155, № 2. — С. 327-328.
7. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезенхимы и дивергенция нефрогенеза на стадиях витального цикла первичной почки / В. А. Шидин, В. Л. Янин, Ю. С. Спирина [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2018. — Т. 25, № 4. — С. 181-187.
8. Янин, В. Л. / Структурная характеристика мезонефроса и мезо-метанефральные параллели в пренатальном онтогенезе у человека : специальность 03.00.25 «Гистология, цитология, клеточная биология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Янин Владимир Леонидович ; Тюменская государственная медицинская академия. — Новосибирск, 2001. — 46 с. — Текст : непосредственный.
9. Структурные особенности нефронов первичной почки грызунов / В. Л. Янин, С. А. Гольцман, Ю. В. Алексеева [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2014. — Т. 145, № 3. — С. 233.
10. Сравнительная характеристика канальцевой части нефронов мезонефроса человека и птицы / В. Л. Янин, Д. В. Гузенкова, Ю. В. Алексеева [и др.]. — Текст : непосредственный // Морфология. — 2016. — Т. 149, № 3. — С. 247-248.

Алексеева Юлия Викторовна (контактное лицо) — преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа Югры Ханты — Мансийская государственная медицинская академия, e-mail: uv.alekseeva@hmgma.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ДМИТРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ БАЖЕНОВ – УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ И ОБЩЕСТВЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	3
БАЖЕНОВ Д.В., БАНИН В.В., ШЕСТАКОВА В.Г. Регенерация ран кожи – процесс, ассоциированный с развитием микроциркуляторного русла в зоне повреждения	6
АБДУВОСИДОВ Х.А., ЧУДНЫХ С.М., ЧЕКМАРЕВА И.А, МАКОЕВ В.У., МАКЕЕВА Е.А. Морфологические особенности трофических язв венозной этиологии у лиц разных возрастных групп	12
АЛЕКСЕЕВ А.Г., ГОРБУНОВА М.В., СКРЕБНЕВА Е.Н., НОЗДРИН В.И. Специфическая активность депигментирующих средств на эпидермис ушной раковины морских свинок	20
АЛЕКСЕЕВА Н.Т., НАСОНОВА Н.А., СОКОЛОВ Д.А., КВАРАЦХЕЛИЯ А.Г., АНОХИНА Ж.А. Рентгенанатомия как один из методов визуализации учебного процесса на кафедре нормальной анатомии человека	27
АЛЕКСЕЕВА Т.А., ЛУЦАЙ Е.Д. Современный взгляд на аномалии развития языка	30
АЛЬ ДЖАФАРИ А.К., УЛЬЯНОВСКАЯ С.А. Результаты ортодонтического лечения скученности зубов методом быстрого небного расширения	39
АРУТЮНЯН Г.А. Активация перицитов в развивающихся микрососудах регенерирующей соединительной ткани	46
АХМАТОВ А.В., ЛЕДНЕВА Д.С., МАТУСЕВИЧ С.Л., МАРКОВ А.А., АПТЕКАРЬ И.А., НУРГАЛИЕВА А.Р. Мезонефральный проток в роли промотора процессов морфогенеза в зоне промежуточной мезенхимы	55
БАРАНОВСКИЙ Ю.Г., ШАПОВАЛОВА Е.Ю., ИЛЬЧЕНКО Ф.Н., БАРСУКОВ Н.П., БАРАНОВСКИЙ А.Г. Влияние дермального эквивалента с ксеногенными фибробластами на регенеративный гистогенез кожного дефекта при нормальной васкуляризации и в условиях недостаточности венозного кровообращения (23 сутки регенерации)	60
БЕЙСЕМБАЕВ А.А., СААЛИЕВА А.Н., ТРУНОВА Е.А., ГАБИТОВ В.Х., СУЛАЙМАНКУЛОВА С.К., ГАБАЙДУЛИН А.В., МУРАКЗАМОВА Г.М. Стимулирующее влияния нанозолота на лимфоидные клетки при лимфотропном и внутривенном введении	67
БЕРЕЗОВСКАЯ Т.И., ОДИНЦОВА И.А., РУСАКОВА С.Э. Телоциты в регенерационном и эмбриональном гистогенезе соединительной ткани	73
БОЖЧЕНКО А.П., РИГОНЕН В.И., ЯКУШЕВ В.В. Симметрия и асимметрия папиллярных узоров пальцев рук у лиц, отбывающих наказание за изнасилование	77
БОЖЧЕНКО А.П., РИГОНЕН В.И., ЯКУШЕВ В.В. Особенности формы мочки уха у лиц разных профессий	83
БРЫКСИНА Е. С. Характеристики и состояние здоровья, влияющие на качество жизни у иностранных студентов ТГУ имени Г.Р.Державина	87
ВАПИРОВ В.В., ПАШКОВА И.Г., ВАВИЛОВ А.М., КУДРЯШОВА С.А., ВАРЛАМОВА Т.В. Йодный статус как отражение региональных особенностей питания молодежи республики карелия	91

ВАРЕНЦОВ В.Е., РУМЯНЦЕВА Т.А., КУДРЯШОВА С.А., КОЛУПАЕВА Т.А., ТИМОФЕЕВА М.О., НИКОЛЕНКО В.Н. Стимулирующий эффект нейропептида на пролиферацию прогениторов в обонятельных луковицах крыс.....	94
ВАСИЛЬЕВ В.А., ВАСИЛЬЕВА А.Э. 3D/4D анатомическая навигация в виртуальных симуляторах ультразвукового исследования	101
ВОРОНЦОВА З.А., АЛЕХИНА А.С. Морфофункциональное состояние трахеи и щитовидной железы после однократного инкорпорирования обедненного урана спустя один месяц.....	106
ГАВРИЛОВА К.В., КАШАЕВА М.Д., ПРОШИН А.В., ПРОШИНА Л.Г. Морфофункциональные изменения грудного протока при неопухоловой механической желтухе в эксперименте	114
ГАЙВОРОНСКИЙ И.В., НИЧИПОРУК Г.И. ПАЩЕНКО П.С., ГОРЯЧЕВА И.А., ГАЙВОРОНСКАЯ М.Г. Инновационные технологии компетентностного преподавания дисциплины анатомия человека	121
ГАЙВОРОНСКИЙ И.В., НИЧИПОРУК Г.И., КОВАЛЕВ Г.В., ШКАРУПА Д.Д. Морфометрические характеристики obturatorного комплекса и особенности архитектоники запирающего нерва при различных формах полости малого таза	129
ГАНИНА Е.Б., ШЕСТАКОВА В. Г., ЧЕРВИНЕЦ Ю.В., КОСТЮНИЧЕВА Н.А. Экспериментальное исследование по моделированию и лечению бактериального стоматита у лабораторных животных	136
ГЛУШКОВА Т.Г., ТИТОВА И.В., ШУМИХИНА Г.В., КОРЕПАНОВА Ю.Б., ОСЕТРОВА А.Ю. Опыт преподавания возрастной морфологии на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»	143
ГОРЕЛИКОВ П.Л. Влияние активности синаптической передачи на уровень содержания макроэргов ганглия периферической нервной системы.....	147
ГУНДАРОВА О.П., ФЕДОРОВ В.П., КВАРАЦХЕЛИЯ А.Н. Экспериментальное и математическое моделирование реакции нейронов мозжечка на малые радиационные воздействия.....	150
ГУСЕВА М.С., ЩЕЛЧКОВА Н.А., ЛАПШИН Р.Д., БЕЛОУСОВА И.И., БАВРИНА А.П. Морфологические особенности мышц бедра при моделировании синдрома миофасциальных болей у крыс	158
ДЕВЯТИРИКОВ Д.А., ПУТАЛОВА И.Н., СУСЛО А.П., ШИРОЧЕНКО С.Н., СЛАВНОВ А.А., ГРИНЕНКО О.В., СИДЕНКО Н.И. Индивидуально-типологические особенности кефалометрических параметров юношей города Омска с разной формой лица и головы	161
ДИНДЯЕВ С.В., КАСАТКИН Д.В., РОМАШИН Ф.А., ПУПЫШЕВА Т.С. Структурное обеспечение обмена гистамина в мышечной оболочке матки крыс во время беременности и послеродовом периоде	168
ДОНСКОВ С.А., ШЕСТАКОВА В.Г., КАХЛЕРОВА И.Н., МАГОМЕДОВА М.М., ПИХНОВСКИЙ В.П. Экспериментальное исследование влияния гербицида глифосата на структуру внутренних органов и фертильность крыс	174
ЕРМАКОВА О.В. Использование морфологических методов в радиоэкологических исследованиях	178

ЕРОФЕЕВА Л.М. Морфологическая характеристика тучных клеток в трахее и легких крыс в условиях антиортостатической гипокинезии	187
ЖИЛЯЕВА О.Д., ВОРОНЦОВА З.А., ЗОЛОТАРЕВА С.Н., ШИШКИНА В.В. Гистология плаценты при генитальной герпес-вирусной инфекции	196
ЗАВАРЗИН А.А., НАСОНОВА Н.А., ИЛЬИЧЕВА В.Н., СОКОЛОВ Д.А. Возрастные особенности травматических повреждений атланта-аксиального сочленения	202
ЗАВАРЗИН А.А., НАСОНОВА Н.А., СОКОЛОВ Д.А. Особенности структуры острой субдуральной гематомы по данным РКТ	204
ЗАТОЛОКИНА М.А., МИШИНА Е.С., АЛЕКСЕЕВ А.Г., ГОРБУНОВА М.В., САЛМИН С.А., САВОНЧИК Г.С., ГОРПИНИЧ И.В., СКРЕБНЕВА Е.Н., КЛЕЙМЕНОВ И.С. Использование ресурса морфологической кафедры в формировании клинического мышления студентов-медиков	207
ИВАНОВ В.А. Особенности строения правого предсердия и межпредсердной перегородки в норме и при фибрилляции предсердий	214
ИВАНОВА В.В., СЕРЕБРЯКОВА О.Н., ЖИГАЛИНА А.С., КАЛИНОВСКИЙ А.В., СУХОДОЛО И.В., МИЛЬТО И.В. Влияние преждевременного рождения крыс на интенсивность апоптоза кардиомиоцитов в раннем постнатальном периоде онтогенеза	221
ИВАНОВА Е.Е., ЛОГАЧЕВА В.В., КУДАЕВА Э.Ф. Формирование системы гибких навыков «soft skills» у студентов-первокурсников	226
ИМАЕВА А.К., МУСТАФИН Т.И., ШАРАФУТДИНОВА Л.А., ХИДИЯТОВ И.И. Функциональное состояние жировых клеток организма при остром деструктивном панкреатите с поражением внеорганической жировой ткани	231
КОВАЛЁВА О.Н., ЖАРИКОВ Ю.О., ГАДЖИАХМЕДОВА А.Н. Оценка показателей биоимпедансометрии у студентов старших курсов медицинского ВУЗа	236
КОЗЛОВСКАЯ Ю.В., ЧЕРНЯЕВА Е.А., ВОРОБЬЁВ Г.Д., МИХАЛЬЧЁВ Н.С. Влияние спортивных комплексных пищевых добавок на морфологию органов крыс	240
КОСТЮНИЧЕВА Н.А., ГАНИНА Е.Б., ГИРДАКОВА С.А. Моделирование развития зародыша птицы in vivo и создание учебного видеofilmа «экспериментальная модель эмбрионального развития зародыша курицы»	243
СЛЕСАРЕНКО Н.А., КОРАБЛЕВА Д.Д., ИВАНЦОВ В.А. Одонтометрическая характеристика зубочелюстного аппарата лошади	248
КРУГЛОВ С.В., ПИМИНОВА О.В., ПУГАЧ П.В., ЧУНОСОВА Т.Н., ЧУЛОЧНИКОВА В.И., ВАСИЛЬЕВА Л.Б. Строение грудного протока при экспериментальном воздействии инфразвука	253
ЛАДЫГИН К.В. Динамика оптической плотности первого ребра у мужчин в зависимости от разных форм грудной клетки и возраста	259
ЛАНИЧЕВА А.Х., ШАРАФУТДИНОВА Л.А., СЕМЧЕНКО В.В. Оценка митотической активности гепатоцитов печени крыс в восстановительном периоде после механической травмы голени	270

ЛАНИЧЕВА А.Х., ШАРАФУТДИНОВА Л.А., СЕМЧЕНКО В.В. Оценка митотической активности гепатоцитов и содержания двуядерных клеток в печени у половозрелых белых крыс в восстановительном периоде после механической травмы мягких тканей бедра	275
ЛЕБЕДЕВА Е.И., ЩАСТНЫЙ А.Т., БАБЕНКО А.С. Корреляционные связи между уровнем мрнк генов сигнального пути <i>tweak/fn14</i> и <i>vegf</i> при экспериментальном фиброзе печени	280
ЛЕДНЁВА Д.С., АХМАТОВ А.В., СПИРИНА Ю.С., ЗАХАРЧУК О.В., ЧЕРЕМНЫХ Н.И., МОРОЗОВА Е.В., СОЛОВЬЁВ Г.С., ШИДИН В.А., НУРГАЛИЕВА А.Р., МАТУСЕВИЧ С.Л. Провизорные компетенции энтодермальных производных в фило- и онтогенезе	287
ЛЕДНЕВА Д.С., АХМАТОВ А.В., МАТУСЕВИЧ С.Л., МАРКОВ А.А., АПТЕКАРЬ И.А, НУРГАЛИЕВА А.Р. Хроновектор конвергенции при репаративной регенерации кожи	293
ЛИЦА А.А., МОГИЛЬДЯ М.И., ВОЛКОВ В. Ю., ТУРКИН Р.Т. Применение инверсионной обтурационной флебэктомии при тяжелых формах варикозной болезни нижних конечностей	296
ЛУКЪЯНЕНКО Д. А., ГАЛКИНА Т.Н. Особенности телосложения юношей 1986-1990 годов рождения	300
МАЛЕЕВ Ю.В., ФОМИН Н.Ф., ЧЕРНЫХ А.В., ГОЛОВАНОВ Д.Н., МАЛЮКОВ Н.А., РОМАЩЕНКО П.Н., ВШИВЦЕВ Д.О., КРИВОЛАПОВ Д.С., НЕРОВНЫЙ А.И., СУДАКОВ Д.В. Клинико-анатомические параллели особенностей топографии связки Берри, бугорка Цукеркандля и ретроцитовидных отростков	306
МАЛЕЕВ Ю.В., ЧЕРЕДНИКОВ Е.Ф., РОМАЩЕНКО П.Н., БАТКАЕВ А.Р., ЛИТОВКИНА Т.Е., БАНИН И.Н., БАРАННИКОВ С.В., ЧЕРЕДНИКОВ Е.Е., МАЛЮКОВ Н.А., ЛЕОНТЬЕВ А.В. Этиология, патогенез, вопросы классификации разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Мэллори-Вейсса) с учетом новых топографо-анатомических данных	318
МЕЙРАМОВ Г.Г., КОРЧИН В.И., КОРЧИНА Т.Я., ШАЙБЕК А.Ж., КОВАЛЕНКО О.Л., МЕЙРАМОВА А.Г., ЖУЗБАЕВА Г.О. Использование метода культуры изолированных панкреатических островков и гистохимических методов при экспериментальных исследованиях	330
НАЖМУДИНОВА О.М., УДОЧКИНА Л.А., ГОНЧАРОВАА Л.А., ИВАНОВ М.О. Анатомические особенности краниовертебральной области у детей и подростков с разными формами ОЧ	341
НИЗОВИБАТЬКО О.Б., ЗРЮТИНА А.В., НАССИФ УБАЙДА Особенности формирования тазобедренного сустава в плодном периоде внутриутробного развития	349
НИКОНОВА Л.Г., СТЕЛЬНИКОВА И.Г., ЛЯЗАЕВ Д.В. Активность ключевых ферментов гликолиза и цитологические особенности инсулиноцитов панкреатических островков у экспериментальных животных с различным состоянием углеводного обмена	352
НИКОНОВА М.А., КАЗАКОВА Т.Е., СЕСОРОВА И.С., ДИМОВ И.Д., КАРЕЛИНА Н.Р., МИРОНОВ А.А. Морфологическая характеристика транспорта липидов через энтероцит в условиях высокой липидной нагрузки и при ее отсутствии	360

ОВЧИННИКОВА Н.В., ЛАЗУТИНА Г.С., ШАРШКОВА С.В. Анализ изменения учебной нагрузки на стоматологическом факультете на кафедре анатомии РязГМУ в свете новых образовательных стандартов	365
ОДИНЦОВА И.А., ДАНИЛОВ Р.К., СЛУЦКАЯ Д.Р., РУСАКОВА С.Э., МИРГОРОДСКАЯ О.Е., КОМАРОВА А.С., ГОРБУЛИЧ А.В., БЕРЕЗОВСКАЯ Т.И. Экспериментальное направление исследований научной гистологической школы Военно-медицинской академии	371
ПАЗИНЕНКО К.А., СМЕТАНИНА М.В., ЧУЧКОВА Н.Н. Умеренная форма экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс, вызванная избыточным поступлением метионина, сопровождается активацией звездчатых клеток и признаками фиброза печени	378
ПАШКОВА И.Г., КАРЕЛИНА Е.А., СИРОТИНИНА Е.В., БОЙКО С.В. Применение трехмерного моделирования височной кости в проектной деятельности студентов при изучении анатомии человека	384
ПЕТРОВА М.Б., ХАРИТОНОВА Е.А., ПАВЛОВА Н.В., НЕМЫТЫШЕВА Е.В. Особенности микроморфологии эндотелия аорты кролика в условиях экспериментальной гиперлиппротеинемии	388
ПОПКОВСКИЙ Н.А., ЛИСОВСКИЙ А.Д., ЛИСОВСКИЙ Д.А., БОБКОВ П.С., ФЕДОРОВ А.В., ДРОБЛЕНКОВ А.В. Анатомо-гистологические особенности строения кисспептин-продуцирующих ядер гипоталамуса у крыс	394
РАПТАНОВА В.А., БОБКОВ П.С., ЛИСОВСКИЙ А.Д., ДРОБЛЕНКОВ А.В. Морфологическое обоснование роли системы нейропептида грелина в механизмах адаптации после экспериментального стресса	402
РЕМИЗОВА А.С., УЛЬЯНОВСКАЯ С.А., ВИНОГРАДОВА А.В. Предварительные результаты стробоскопии гортани у взрослых	410
САЗОНОВ С.В. Цифровая трансформация образовательного процесса на кафедре гистологии. Практические занятия	415
САЛЕЕВА А.Ф., ТАСАКОВА О.В., ГУНИН А.Г., ГОЛУБЦОВА Н.Н., НЕСТЕРИН К.В. Внутриклеточная сигнализация mTOR в реализации возрастных изменений человека (обзор)	423
СГИБНЕВА Н.В., СТЕЛЬНИКОВА И.Г., РУМЯНЦЕВА Е.В. РАЗРАБОТКА ТРЕХМЕРНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩИХ разделов анатомии человека при помощи интерактивного программного пакета	430
СЕЛЯВИН С.С., ВОРОНЦОВА З.А., ГУСЯТИНСКАЯ Е.И. Реакция региональных лимфатических узлов околоушной железы на воздействие обедненного урана	434
СЕРГЕЕВ А.Н., МАРКИН И.Е., СЕРГЕЕВ Н.А., МОРОЗОВ А.М., ЕПИФАНОВ Н.Ю. Особенности заживления ран толстой кишки в условиях имплантационной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства	438
СЕРЕБРЯКОВА О.Н., МИЛЬТО И.В. Морфофункциональные особенности восходящего отдела аорты у преждевременно рожденных животных в эксперименте	446
СЛЕСАРЕНКО Н.А., ШИРОКОВА Е.О., АНДРИЕВСКАЯ А.А. Анатомические особенности мышц коленного сустава у представителей семейства кошачьих	451

СЛЕСАРЕНКО Н.А., ЗАГОРЕЦ П.С., ШИРОКОВА Е.О. Морфологическое обоснование риска возникновения патологий общего покрова у кошки домашней	456
СОБОЛЕВСКАЯ И.С., МЯДЕЛЕЦ О.Д. Влияние световой депривации на ультраструктуру эпидермальных пластинчатых гранул	461
СТАДНИКОВ А.А., ШЕВЛЮК Н.Н., БЛИНОВА Е.В., РЫСКУЛОВ М.Ф. Интегративные взаимодействия медицинского вуза и центра по работе с одарёнными детьми. Предварительные итоги и перспективы	470
СТЕЛЬНИКОВА И.Г., БАРДИНСКАЯ Т.Р., КУРНИКОВА А.А. Особенности адаптации иностранных студентов к различным формам обучения в Приволжском исследовательском медицинском университете	476
СТЕПАНОВА И.П., КАРГИНА А.С. Физиологическая атрезия	481
СТРИЖКОВ А.Е., СТРИЖКОВА З.А., НИКОЛЕНКО В.Н. Зона прикрепления или энтеза связки: терминологические споры вокруг соединительнотканного органа	485
СУРИКОВА Е.Д., КОНОНОВА К.А. Золотое сечение в краниологии, прикладное значение для остеопатической диагностики и лечения	490
ТИМОФЕЕВА Н.Ю., СТРУЧКО Г.Ю., КОСТРОВА О.Ю., СТОМЕНСКАЯ И.С., БУБНОВА Н.В., МИХАЙЛОВА М.Н., ВЕДЕРНИКОВ А.А. Тучные клетки надпочечников при экспериментальном канцерогенезе в условиях введения селена и галавита	493
ТОКАРЕВА М.С., ВАРЯСИНА Т.Н., МИШИН Е.С. Взаимосозависимость вариантов строения подъязычной кости, хрящей гортани, их соединений и типов телосложения	499
ТРОЙНИЧ Я.Н., ЧАРУШИНА Ю.А., ТЕЛИЧКО Д.С., ЛОГИНОВА Н.П., ЗАМОРИНА С.А., РАЕВ М.Б. Морфологическая оценка влияния гликоделина и коротких пептидов тбг на состояние селезенки и печени при аллогенной трансплантации клеток красного костного мозга	502
ТУАЕВА М.С., УЛЬЯНОВСКАЯ С.А., ДИАНОВ О.А. Формирование зубочелюстной системы ребенка с гипопизарным нанизмом	509
УЛЬЯНОВСКАЯ С.А., БАЖЕНОВ Д.В., КАЛИНИЧЕНКО В.М., МЕДВЕДЕВА А.А., ГАЙДУКОВА А.О., БЛИНОВА Н.В., БЛАГОНРАВОВА И.О., БИБИКОВА А.А., ШАБАНОВА И.Н., ФАЛЕВА А.А., ФАЛЕВ Д.В. Формы воспитательной работы на младших курсах медицинского вуза	513
ФОМИНА Л.А. Патогенез и саногенез язвенной болезни с позиций состояния кальцийрегулирующей системы	518
ФОМКИНА О.А., СЕМИНА М.Н., МЕЛЬНИКОВА Т.А. Особенности анатомии I и II шейных позвонков взрослых людей	527
ХАЛИКОВА Л.В., ШЕВЛЮК Н.Н., ШАРАФУТДИНОВА Л.А. Морфофункциональная характеристика лимфоидной ткани большого сальника при опухолевом поражении яичников	532
ЧАПЛЫГИНА Е.В., КУЧИЕВА М.Б., КАЛАШАОВ Б.М. Анатомическая изменчивость шейного отдела позвоночного столба по данным СКТ и МРТ	537

ШАПОВАЛОВА Е.Ю., БОЙКО Т.А., ХАРЧЕНКО С.В., ЛУГИН И.А., КУТУЗОВА Л.А. Дермальный эквивалент с аутологичными фибробластами при нарушении венозного кровообращения положительно влияет на регенеративный гистогенез раны кожи к 23-м суткам регенерации	542
ШОРОНОВА А.Ю., АКУЛИНИН В.А., МАКАРЬЕВА Л.М., СТЕПАНОВ С.С., КОРЖУК М.С., АВДЕЕВ Д.Б., ЦУСКМАН И.Г. Морфологическая характеристика нейронов и микрососудистой сети сенсомоторной коры головного мозга крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы	550
ШАТУНОВА Н.В., СОЗЫКИН А.А., ЕВЛАХОВА И.С. Реорганизация межмиоцитарных контактов в развивающемся и экспериментально поврежденном эмбриональном миокарде у птиц	560
ШЕВЛЮК Н.Н., БЛИНОВА Е.В., РЫСКУЛОВ М.Ф. Адаптивные и реактивные преобразования органов мужской и женской репродуктивной системы мелких млекопитающих в условиях влияния антропогенных факторов	564
ШЕСТАКОВА В.Г., БАНИН В.В., БАЖЕНОВ Д.В. Применение цифровой обработки данных об оптической плотности гистологических препаратов	571
ШИРОКОВА О.М., МУХИНА И.В. Неосмиофильные межмитохондриальные контакты в нейронах первичных культур гиппокампа при развитии IN VITRO	577
ШУРКУС Е.А., ШУРКУС В.Э. Варианты строения шейной части грудного протока и роль магистральной яремно-предпозвоночной сплетения в их становлении	581
ЯКОВЛЕВ А.А., ВАСИЛЬЕВ Ю.Г., ШУМИХИНА Г.В., БЕРЕСТОВ Д.С. Влияние доксорубина на структуру тощей кишки в острой фазе ответа у экспериментальных животных	591
ЯНИН В.Л., АЛЕКСЕЕВА Ю.В., САЗОНОВА Н.А., БОНДАРЕНКО О.М., АНИЩЕНКО О.А., КАРПОВА Я.А., ВИКОЛОВА Я.С., ВИКОЛОВ М.О., БИКТИМИРОВ Т.Р. О нефридиальном типе строения нефрона первичной почки у эмбрионов сирийского хомяка (<i>Mesocricetus Auratus</i>)	597

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ
МОРФОЛОГИИ

Материалы

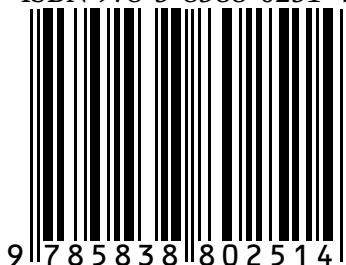
Международной научно-практической конференции,
приуроченной к 80-летию член-корреспондента РАН,
доктора медицинских наук, профессора
Дмитрия Васильевича Баженова

Редакционно-издательский центр
Тверского государственного медицинского университета
Оригинал-макет подготовила *О. Г. Ткаченко*
Дизайн обложки *О. А. Виноградовой*

Подписано в печать 14.10.2022 г. Формат 84×108/8.
Усл. печ.л. 70,46. Заказ 33.

Редакционно-издательский центр
Тверского государственного медицинского университета
170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.
тел. (4822)32-12-03
E-mail: rpc.tver@mail.ru

ISBN 978-5-8388-0251-4



9 785838 802514