

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Научное медицинское общество анатомов, гистологов и эмбриологов России Курское
отделение НМО АГЭ

Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова
(Курск, Россия)

Гомельский государственный медицинский университет
(Республика Беларусь)

Federal University of São Paulo-UIFESP Paulista School of Medicine
(São Paulo, Brazil)

· Beirut Arab University (Beirut, Lebanon)

Charisma University School of Health Sciences (Turks & Caicos Islands) Jinzhou
Medical University College of International Education (Jinzhou, Liaoning, China)

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ, ПАТОМОРФОЛОГИИ И
ОНКОПАТОЛОГИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

**Сборник научных статей по материалам международной научной и
методической конференции, посвященной году фундаментальных наук**

3 – 4 июня 2022 года

УДК 611+616-091+616-006(063)

ББК 28.716+52.51я43

С56

Редакционная коллегия:

В.А. Лазаренко – ректор Курского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор;

В.А. Липатов - проректор по научной работе и инновационному развитию Курского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, доцент;

А.В. Иванов – заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии Курского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор;

И.И. Бобынцев – заведующий кафедрой патологической физиологии Курского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор;

В.Т. Дудка - заведующий кафедрой патологической анатомии Курского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент;

В.В. Хвостовой - заведующий кафедрой онкологии Курского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент;

И.Н. Яшина – профессор кафедры анатомии человека Курского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент;

Е.С. Черноморцева - профессор кафедры анатомии человека Курского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, доцент;

А.В. Данилова - заведующая библиотекой Курского государственного медицинского университета.

С56 Современные аспекты морфологии, патоморфологии и онкопатологии организма человека: Сборник научных статей по материалам международной научной и методической конференции, посвященной году фундаментальных наук, 3 – 4 июня 2022 года / Курский гос. мед. ун-т; под ред. В. А. Лазаренко. – Курск : КГМУ, 2022. – 375 с.

1 CD-ROM (11,3 МБ, 375 стр). – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-7487-2875-1

В настоящем издании отражены результаты научных исследований врачей-онкологов, коллективов морфологических кафедр медицинских вузов России и зарубежья. В сборнике опубликованы статьи, посвященные новым современным методам диагностики и лечения злокачественных заболеваний, закономерностям морфогенеза анатомо-физиологических систем организма в норме и патологии, представлены работы, касающиеся особенностей преподавания морфологических дисциплин в медицинских вузах. Все статьи представлены в авторской редакции. Материалы исследований представляют интерес для анатомов, гистологов, патологоанатомов, онкологов и других клиницистов.

ISBN 978-5-7487-2875-1

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology>

УДК 611+616-091+616-006(063)

ББК 28.716+52.51я43

С56

© Коллектив авторов, 2022

© ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2022

Оглавление

Баландин Анатолий А., Баландин Владимир А, Железнов Лев М., Баландина Ирина А. (Киров, Россия) GFAP и NSE – маркеры нейродегенеративных изменений в коре мозга и мозжечка человека в старческом возрасте	6
Барановский Юрий Г., Шаповалова Елена Ю., Барсуков Николай П., Ильченко Федор Н., Купша Елена И., Демьяненко Инна А. (Симферополь, Россия) Электронномикроскопическая характеристика регенерационного гистиона на 12 сутки заживления ишемизированной раны кожи мышей без лечения и под воздействием полидезоксирибонуклеотидов	19
Барсуков Владимир С., Вишневский Валерий И., Иванов Александр В. (Орел, Курск, Россия) Патологоанатомические и патогенетические аспекты фибрилляции предсердий.....	34
Бернарделли Людмила И., Мавликеев Михаил О., Завьялова Татьяна П., Бобровская Полина М., Борисенко Марина Б., Галбацов Джамал Ф., Кабоев Филипп Т., Некрасова Анна С., Расмагина Ирина А., Соловьева Наталья Г., Деев Роман В. (Санкт-Петербург, Россия) Морфологический анализ компонентов слизисто-эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях кишечника	43
Быканова Анна М., Пирогов Андрей В., Петроченко Дмитрий В., Хвостовой Владимир В., Станоевич Ирина В., Станоевич Угелеша С. (Курск, Россия) Патоморфологическая структура колоректального рака в Курской области в динамике в период 2019-2021 годов.....	54
Гераськин Владимир А., Гераськина Наталья В., Фёдоров Михаил Е., Гераськин Иван В. (Нижний Новгород, Россия) Особенности гемоглобинизации у пациентов периода новорожденности	64
Глушкова Татьяна Г., Титова Ирина В., Шумихина Галина В., Корепанова Юлия Б., Осетрова Анастасия Ю. (Ижевск, Россия) Опыт использования гибридной формы обучения на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»	77
Гурко Татьяна С. (Тамбов, Россия) Система комплимента крови у пациентов с синдромом падений и постуральными нарушениями	84
Должиков Александр А., Победа Анна С., Соловьев Николай В., Шевченко Ольга А., Должикова Ирина Н. (Белгород, Россия) К морфогенезу эксайтотоксического повреждения сетчатки (экспериментальное исследование)	90
Жданова, Ольга Б., Руднева Ольга В., Сидельникова Алевтина А., Дьяконов Дмитрий А., Часовских Ольга В., Россохин Дмитрий В. (Москва, Киров, Кемерово, Россия) Влияние полиоксидония на иммуноморфологические характеристики лимфоидной ткани при экспериментальном заражении личинками <i>Trichinella spiralis</i> белых мышей	102
Жданова Ольга Б., Часовских Ольга В., Окулова Ираида И., Макарова Надежда А., Мутшвили Лиа Р., Сухих Олеся Н. (Киров, Россия) Значение деловых игр в формировании психологического благополучия при изучении морфологических дисциплин.	115
Куренков Евгений Л., Макарова Виктория В. (Челябинск, Россия) Возрастные особенности эластических волокон межпозвонкового диска L5S1 у человека	127

Ладыгин Константин В., Яшина Ирина Н., Клочкова Светлана В., Ладыгина Аделина И., Яшин Федор Д. (Курск, Москва, Белгород, Россия) Динамика оптической плотности первого ребра у мужчин в возрастном аспекте	138
Лебедева Елена И., Щастный Анатолий Т., Бабенко Андрей С. (Витебск, Минск, Россия) Токсическое поражение печени стимулирует дифференцировку СК19+/SOX9+ клеток внутрипеченочных желчных протоков и проточков в холангиоциты и гепатоциты	148
Лев Инна В. (Тамбов, Россия) _Изменения интерлейкинов в слезной жидкости при диабетической ретинопатии	161
Макарьева Любовь М, Коржук Михаил С., Акулинин Виктор А., Степанов Сергей С., Шоронова Анастасия Ю., Авдеев Дмитрий Б. (Омск, Санкт- Петербург, Россия) Нейроглияльная реакция сенсомоторной коры головного мозга крыс при субтотальной ишемии	167
Малеев Юрий В., Малюков Николай А., Чередников Евгений Ф., Филин Андрей А., Баранников Сергей В., Банин Игорь Н., Леонтьев Александр В., Авилов Геннадий В. (Воронеж, Москва, Россия) _Этиология, патогенез, особенности симптомов и дифференциальной диагностики в клинике острого аппендицита и тифлита	181
Миронов Сергей Ю., Прусаченко Андрей В., Никишина Нина А. (Курск, Россия) _К вопросу оптимизации образовательного процесса по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» в условиях гибридного обучения	206
Митягова Анастасия А., Тятенкова Наталия Н. (Ярославль, Россия) Возрастные изменения длины тела у школьниц 7-16 лет	219
Михалкина Марина В. (Екатеринбург, Россия) _Деятельность В.Ф. Войно- Ясенецкого (Святого Луки) как земского врача, хирурга и морфолога в Курской губернии	230
Мнихович М.В., Сорокин Е. В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Лозина М.В., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Каминер Д.Д., Снегур С.В., Павлова Ю.Г. ³ (Москва, Рязань, Россия) Сосково-ареолярный комплекс молочной железы у женщин: клинко-морфологические аспекты нейроангиоархитектоники	244
Мнихович М.В., Романов А.В., Безуглова Т.В., Ширипенко И. А., Сидорова О. А., Лозина М.В. (Москва, Россия) Топографо-анатомические особенности лимфангиоархитектоники молочной железы: предпосылки к обоснованию лимфогенного метастазирования рака молочной железы	254
Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Лозина М.В., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Каминер Д.Д., Снегур С.В., Павлова Ю.Г. (Москва, Рязань, Россия) _Гранулематозный полиангит и COVID-19. Клинико-морфологический анализ наблюдения.....	263
Морозов Виталий Н., Морозова Елена Н. (Белгород, Россия) Ультрамикроскопические особенности главных клеток околотитовидных желез крыс после 60-ти дневного воздействия бензоата натрия	272
Никишина Нина А., Иванов Александр В., Пучков Вячеслав И. (Курск, Россия) _Вклад курских гистологов в развитие эндокринологии в XX веке	281
Османов Р.Э. (Тамбов, Россия) _Системный клеточный иммунитет и развитие катаракты	291
Петрова Елена С., Колос Елена А. (Санкт-Петербург, Россия) Иммуногистохимическое исследование периневрия	296

<i>Петроченко Дмитрий В., Пирогов Андрей В., Быканова Анна М., Хвостовой Владимир В., Станоевич Ирина В., Лозовская Юлия А., Станоевич Угелша С. (Курск, Россия) Патоморфологическая структура заболеваемости раком желудка в Курском регионе в динамике (2019–2021гг.).....</i>	<i>304</i>
<i>Савельева Жанна В., Чуева Татьяна В., Рассказов Константин А. (Курск, Россия) _ Оценка эффективности профилактики йододефицита у школьников г. Курска</i>	<i>316</i>
<i>Степанова Ирина П., Боженкова Мария В., Николаева Ирина В., Ноздрачев Алексей О., Калинина Олеся В., Каргина Анна С., Ильина Оксана В., Разгильдьева Марина В., Ильин Дмитрий Ю., Ковалёва Елизавета С. (Смоленск, Россия) _Гибридное образование на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Смоленского государственного медицинского университета в условиях пандемии</i>	<i>325</i>
<i>Харченко Владимир В., Иванов Александр В., Рязанова Лидия М., Никишина Нина А. (Курск, Россия) _Иннервация нервных стволов конечностей человека: по материалам исследований Давида А. Сигалевича</i>	<i>333</i>
<i>Черноморцева Елена С., Тутова Виолетта Б., Зимина Олеся С. , Звягинцев Артем С., Лунева Мария Ю., Котенко Илья И., Черноморцев Станислав Э. (Курск, Россия) Методика создания обучающего видео в практике учебного процесса кафедр морфологического профиля</i>	<i>347</i>
<i>Шишкина Виктория В., Ключкова Светлана В., Алексеева Наталья Т., Самодурова Наталья Ю., Герасимова Ольга А., Самойленко Татьяна В., Антакова Любовь Н. (Воронеж, Москва, Россия) _Морфофункциональные особенности тучных клеток при инфицировании <i>Helicobacter pylori</i></i>	<i>356</i>
<i>Chuchkova Natalya N., Pazinenko Ksenia A., Smetanina Marina V. (Izhevsk, Russia) _Association between hyperhomocysteinemia, proliferation and polyploidization of hepatocytes.....</i>	<i>369</i>

**Баландин Анатолий А.¹, Баландин Владимир А.¹, Железнов Лев М.²,
Баландина Ирина А.¹ (Киров, Россия)**

**GFAP и NSE – маркеры нейродегенеративных изменений в коре мозга
и мозжечка человека в старческом возрасте**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/01>

Адрес:¹ Кафедра нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии; ² Кафедра анатомии, Кировский государственный медицинский университет, Россия

Электронная почта: Анатолий А. Баландин – balandinnauka@mail.ru, Владимир А. Баландин – balandin.ru@mail.ru, Лев М. Железнов – lzm-a@mail.ru, Ирина А. Баландина – balandina_ia@mail.ru

Аннотация: Работа основывается на результатах исследований аутопсийного материала коры мозга и мозжечка с использованием гистологического и иммуногистохимического методов.

Методы: материал взят во время секции у 87 умерших (41 мужчины и 46 женщин), которых разделили на две группы. В I группу включили 39 человек молодого возраста (20 мужчин и 19 женщин, погибших в возрасте 22-27 лет); во II группу включили 48 умерших старческого возраста (23 мужчины и 25 женщин, погибших в возрасте 70-78 лет). Проведен сравнительный анализ цитоархитектоники коры мозга и мозжечка. Иммуногистохимическое исследование образцов выполнено с использованием панели антител к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) и нейронспецифической енолазе (NSE).

Результаты: Исследование показало, что с возрастом в изучаемых тканях мозга происходят нейродегенеративные изменения, характеризующиеся трансформацией формы нейронов с укорочением их отростков, а также появлением клеток-теней. У лиц старческого возраста до 30% тел нейронов в коре мозга имеют нечёткие контуры и ядра с бледным, порой неравномерным окрашиванием. В большинстве случаев эти ядра находятся в состоянии кариорексиса и занимают эксцентрическое

положение. В нервной ткани просматриваются участки разрежения. Как в коре головного мозга, так и в коре мозжечка с возрастом выявлено разрастание иммунопозитивной к GFAP астроглии, при этом в коре головного мозга количество иммунопозитивных к NSE нейронов в исследуемых возрастах статистически достоверного не меняется ($p>0,05$). В коре мозжечка отмечено уменьшение количества иммунопозитивных к белку NSE тел клеток Пуркинье ($p<0,01$).

Заключение. Таким образом, результаты данного исследования дополняют имеющиеся на сегодняшний день сведения об использовании метода иммуногистохимии, как возможности определения возрастной динамики цитоархитектоники коры головного мозга и мозжечка и расширяют научное представление об особенностях центральной нервной системы на клеточном уровне.

Ключевые слова: кора мозга, кора мозжечка, астроглия, иммуногистохимия, клетки Пуркинье

Anatolii A. Balandin¹, Vladimir A. Balandin¹, Lev M. Zheleznov², Irina A. Balandina¹ (Kirov, Russia)

GFAP and NSE - markers of neurodegenerative changes in the human cerebral cortex and cerebellum in old age

Address: ¹Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, E.A.Vagner Perm State Medical University, Russia, ²Department of human anatomy, Kirov State Medical University, Russia

Email: Anatolii A. Balandin – balandinnauka@mail.ru, Vladimir A. Balandin – balandin.ru@mail.ru, Lev M. Zheleznov – lzm-a@mail.ru, Irina A. Balandina – balandina_ia@mail.ru*

Abstract Background: The work is based on the results of studies of autopsy material of the cerebral cortex and cerebellum using histological and immunohistochemical methods.

The material was taken during the section from 87 deceased (41 males and 46 females), who were divided into two groups. Group I included 39 young adults (20 men and 19 women who died between the ages of 22 and 27); Group II included 48 senile deceased (23 men and 25 women who died between the ages of 70 and 78). A comparative analysis of the cytoarchitectonics of the cerebral cortex and cerebellum was performed. Immunohistochemical examination of the samples was performed using a panel of antibodies to glial fibrillary acidic protein (GFAP) and neuron-specific enolase (NSE).

Results: The showed that neurodegenerative changes occur with age in the studied brain tissues, characterized by transformation of the shape of neurons with shortening of their processes, as well as by the appearance of shadow cells. In the elderly, up to 30% of neuronal bodies in the cortex have indistinct contours and nuclei with pale, sometimes irregular staining. In most cases, these nuclei are in a state of cariorexis and occupy an eccentric position. Areas of rarefaction are seen in the nerve tissue. Both the cortex and the cerebellar cortex showed an overgrowth of GFAP-immunopositive astroglia with age, while the number of neurons immunopositive for NSE in the cortex did not change statistically significantly ($p>0.05$) at the ages studied. In the cerebellar cortex, a decrease in the number of Purkinje cell bodies immunopositive for NSE protein was observed ($p<0.01$).

Conclusion: Thus, the results of this study supplement the currently available data on the use of immunohistochemistry as an opportunity to determine the age dynamics of cytoarchitectonics of the cerebral cortex and cerebellum and expand the scientific understanding of the features of the central nervous system at the cellular level.

Keywords: cerebral cortex, cerebellar cortex, astroglia, immunohistochemistry, Purkinje cells

Актуальность: Исследование активации адаптивно-компенсаторных возможностей организма является насущной задачей для ученых и врачей различных специальностей, по этой причине им

интересна информация о закономерностях процессов старения большого мозга. Благодаря этим работам получены результаты, говорящие о том, что в основу старения ткани нервной системы заложены нейродегенеративные изменения. Они проявляются уменьшением числа тел нейронов и разрастанием клеток макроглиального пула [1, 2].

Для развития методологических подходов в профилактике и реабилитации двигательных и когнитивных расстройств, которые на практике, как правило, не случайно сопровождают друг друга, необходимо понимание морфогенеза [3]. Одной из значимых проблем современной нейроморфологии является изучение параметров структур тканей мозга, их работы и процессов взаимодействия [4].

В работах, которые посвящены вопросам лечения, профилактики и реабилитации различных заболеваний нервной системы, отмечается важность диагностического значения таких нейроспецифических белков, как глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и нейронспецифическая енолаза (NSE), являющихся маркерами острых поражений различной этиологии в тканях мозга [5-7]. При этом разнообразии работ, отмечается, что изучение изменений их экспрессии в нервной ткани в возрастном аспекте представлено крайне скудно.

Цель исследования – выявить с помощью GFAP и NSE морфологические проявления нейродегенеративных изменений в коре мозга и мозжечка человека.

Материалы и методы исследования: Работа проведена в танатологическом отделении при Государственном казенном учреждении здравоохранения особого типа «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» в период 2018-2020 гг. Она основывается на результатах исследований аутопсийного материала коры мозга и мозжечка с использованием гистологического и иммуногистохимического методов. Материал взят во время секции у 87 умерших (41 мужчины и 46 женщин), которых разделили на две группы. В I группу включили 39 человек молодого возраста (20 мужчин и 19 женщин, погибших в возрасте 22-27 лет); во II группу включили 48 умерших старческого возраста (23

мужчины и 25 женщин, погибших в возрасте 70-78 лет). Исследования проведено с разрешения локального этического комитета при Пермском государственном медицинском университете имени академика Е. А. Вагнера (№ 10 от 27.11.2019 г.).

Для включения погибших в исследование мы разработали следующие критерии: смерть людей возникла как следствие травмы / ранения груди и/или живота наряду с целостностью тканей головы; в анамнезе погибших исключена патология как центральной, так и периферической нервной системы, а также наркотическая и алкогольная зависимости; давность смерти 24-36 часов; хранение тел умерших до исследования в равных условиях при $t+2^{\circ}\text{C}$; при заборе материала отсутствие каких-либо макроскопических признаков патологии ткани головного мозга.

Для исследования использовали ткань мозга, взятую из центральной части предцентральной извилины и нижней полулунной доли мозжечка. По нашему мнению, это – наиболее «стратегически значимые участки» головного мозга. Их значимость определена их функциональными особенностями: в предцентральной извилине начинается пирамидный путь, отвечающий за произвольные движения, а нижняя полулунная доля мозжечка отвечает за контроль и двигательных, и когнитивных функций [8-11].

Материал фиксировали в забуференном по Лилли 10%-ом растворе формалина в течение 24 ч. Далее его промывали в течение 30 мин в проточной воде, обезвоживали и заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм изготавливали на ротационном микротоме. Их окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и методом Ниссля (по Снесареву).

Для проведения иммуногистохимического исследования применяли панели антител к GFAP и NSE с использованием концентрированных первичных моноклональных антител к протеинам GFAP и NSE («Lab Vision», США) при рабочем разведении 1 : 100, а также системы визуализации KP50L («Diagnostic BioSystems», США). Наклеивали

парафиновые срезы на предметные стекла с адгезивным полилизинным покрытием («Thermo Scientific», Menzel-Glaser Polysine® Slides 25×75×1,0 мм, Gerhard Menzel, GmbH).

После формалиновой фиксации с целью восстановления антигенных детерминант срезы подвергали нагреванию, помещая в 0,01 М цитратный буфер (pH=6,0) и подвергая кипячению 20-30 мин, далее – на 5 мин в трис-буфер (pH=7,5). Обработывали 0,3%-ым раствором пероксида водорода и проводили инкубацию во влажной камере в течение 10–30 мин с первичными антителами. Использовали позитивные контроли, которые были рекомендованы фирмой-производителем. После этого срезы промывали в трис-буфере трехкратно и выполняли в течение 10 мин их экспозицию с вторичными антителами (кроличьи и мышинные биотинилированные антитела, «Diagnostic BioSystems», США). Промывали в трис-буфере, обрабатывая в течение 10 мин конъюгированным с пероксидазой стрептавидином. Окрашивали DAB+ (3,3'-диаминобензидин) в течение 2 мин. Появление фонового окрашивания не допускается. После промывания в 3 порциях дистиллированной воды в течение 15 мин докрашивали срезы гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам. Во время просмотра стеклопрепаратов антигенпозитивные клетки идентифицировали при появлении окрашивания цитоплазмы коричневым цветом.

Результаты и обсуждение: В ходе исследования установили, что у лиц старческого возраста выявляются признаки дегенеративных изменений нейронов и в ткани коры мозга, и мозжечке. До 30% тел нейронов в коре мозга имеют нечёткие контуры, укороченные и утолщенные отростки. У ядер этих клеток просматривается бледное, порой неравномерное окрашивание. В большинстве случаев эти ядра находятся в состоянии кариорексиса и занимают эксцентрическое положение. В нервной ткани просматриваются участки разрежения. Клетки-тени встречаются в подавляющем большинстве полей зрения. Цитоплазма их нейронов окрашена слабо, имеет деформированные контуры. Кроме того, для этих клеток характерно наличие ядер без

ядрышка. У лиц старческого возраста в коре мозжечка при гистологическом исследовании нейродегенеративные изменения особенно просматриваются в клетках Пуркинье. В этом возрасте чаще встречаются грушевидные нейроны неправильной формы, с короткими, уходящими в молекулярный слой отростками. В ряде таких клеток отростки отсутствовали вообще. Ядра в таких клетках Пуркинье, обычно не визуализируются и также расположены эксцентрично в цитоплазме нейрона.

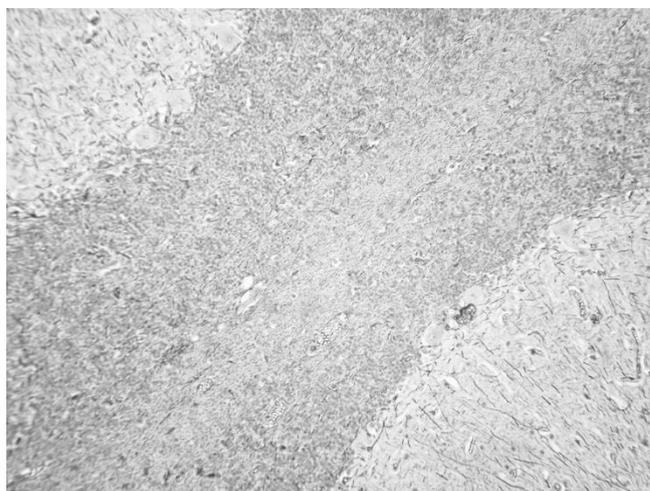


Рис. 1. Фрагмент ткани нижней полулунной доли у женщины 26 лет, отростки GFAP-позитивной астроглии в молекулярном и зернистом слоях. Ув.80

С возрастом выраженные изменения происходят как в нейронах, так и в глиальных клетках коры мозга и мозжечка. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к GFAP у лиц старческого возраста показало выраженное разрастание астроглии. Эти данные укладываются в концепцию возрастной нейродегенерации, которая заключается в количественном изменении соотношения нейрон/астроцит в пользу астроглии в изучаемых ранее других участках головного мозга [12-14]. Также следует обратить внимание на то, что в коре головного мозга просматриваются преимущественно клетки с хорошо ветвящимися отростками и крупными телами – перистые астроциты. Наряду с этим в коре мозжечка выявляются радиальные астроциты. Их тела слабо просматриваются, а отростки практически не ветвятся и уходят вглубь

молекулярного слоя коры. У лиц молодого возраста, напротив, диаметр отростков астроцитов значительно тоньше. Эти отростки проникают в менее глубокие отделы молекулярного слоя коры (Рис. 1,2).

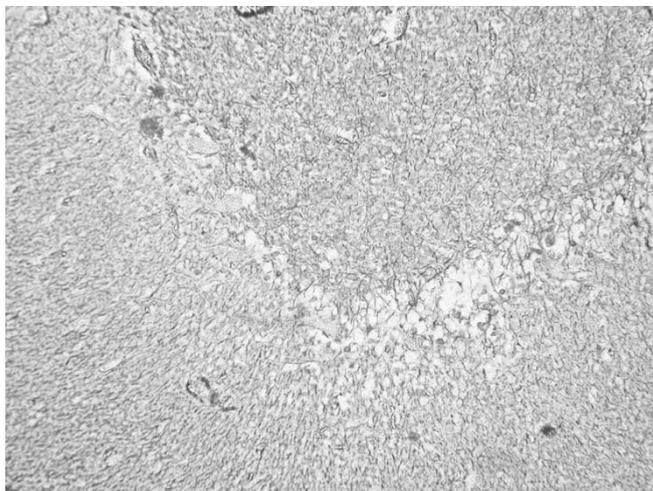


Рис. 2. Фрагмент ткани нижней полулунной доли у женщины 77 лет, разрастание GFAP-позитивной астроглии в обоих слоях коры. Ув.80

Функциональный арсенал астроцитов огромен. Астроциты напрямую влияют на работу эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла, осуществляя качественное функционирование гематоэнцефалического барьера, а также взаимодействуют с аксонами и дендритами нейрональных клеток, будучи безупречными кураторами и регуляторами синаптической активности нейронов. Такая тесная связь между нейронами и клетками астроглии является определяющим фактором, необходимым для поддержания гомеостаза тканей головного мозга не только во время его нормальной работы, но и при различных патологических процессах. Астроцитарная трансформация и разрастание клеток глии свидетельствуют о нарушении функции гематоэнцефалического барьера и запуске компенсаторных ресурсов в нервной ткани [12, 15, 16].

При иммуногистохимическом исследовании с использованием NSE получены следующие результаты. Как у лиц молодого возраста, так и у

старческого возраста в коре головного мозга ярко выраженных морфологических различий не выявлено ($p>0,05$) (рис. 3).

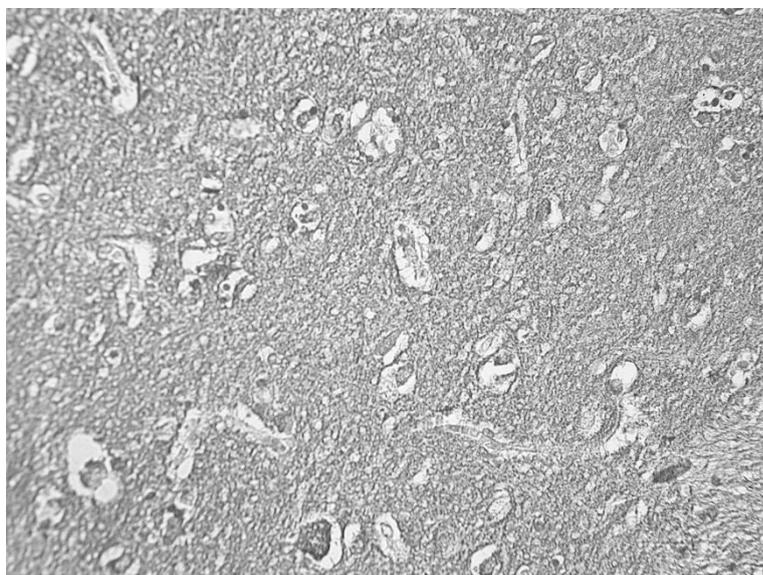


Рис. 3. Фрагмент ткани предцентральной извилины у мужчины 81 года, экспрессия NSE. Ув.80

В телах нейронов коры мозга отмечается слабо- и умеренновыраженная экспрессия NSE. В коре мозжечка, напротив, отмечается выраженная динамика снижения экспрессии NSE с возрастом. Количество иммунопозитивных клеток Пуркинье значительно меньше ($p<0,01$) (табл. 1).

Таблица I.

Сравнительная характеристика позитивных к NSE клеток в коре предцентральной извилины и нижней полулунной дольке

Исследуемый фрагмент	Молодой возраст	Старческий возраст	t(p)
Нейроны коры предцентральной извилины	89,40±1,94%	87,21±2,03%	($p>0,05$)
Клетки Пуркинье	79,30±1,21%	67,70±1,41%	($p<0,01$)

NSE является важным белком при дегенеративных и регенеративных процессах нервной системы. Этот белок обладает нейротрофическими свойствами, необходимыми для выживания клеток нервной ткани. Снижение его концентрации в тканях головного мозга с возрастом объясняет тот факт, что пациенты старческого возраста более предрасположены к хронизации воспалительных процессов, протекающих в нервной ткани. Их компенсаторные ресурсы значительно слабее при повреждениях мозга, в сравнении с лицами молодого возраста [17-19].

Результаты данного исследования дополняют имеющиеся на сегодняшний день сведения об использовании метода иммуногистохимии, как возможности определения возрастной динамики цитоархитектоники коры головного мозга и мозжечка и расширяют научное представление об особенностях центральной нервной системы на клеточном уровне.

Выводы: К старческому возрасту в коре мозга и в коре мозжечка отмечается увеличение клеточного пула GFAP-позитивных астроцитов. В коре головного мозга количество иммунопозитивных к NSE нейронов в молодом и старческом возрасте не имеет статистически достоверного различия ($p > 0,05$). В коре мозжечка количество иммунопозитивных к NSE клеток Пуркинье от молодого к старческому возрасту уменьшается ($p < 0,01$).

Список литературы

1. Гудков А.Б., Дёмин А.В. Особенности постурального баланса у мужчин пожилого и старческого возраста с синдромом страха падения. Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 1. С. 166-170. Gudkov A.B., Dyomin A.V. Features of postural balance in elderly and senile men with fear of falling syndrome. Advances in gerontology. 2012. 25(1):166-170
2. Иржанова А.А., Супрун Н.Г. Проблемы социальной адаптации пожилых людей в посттрудоустрой период. Гуманитарные научные исследования. 2015. № 12 (52). С. 219-222. Irzhanova A.A., Suprun N.G. The problem of social adaptation of elderly people in postremoval period. Humanitarian research. 2015;12(52):219-222. (In Russ.).

3. Архипова О.В. Обучение как условие успешной адаптации пожилых людей в стационарных условиях // Актуальные проблемы психологического знания. 2011. № 2 (19). С. 99–105 [Arhipova O.V. Obuchenie kak uslovie uspeshnoj adaptacii pozhilyh lyudej v stacionarnyh usloviyah // Aktual'nye problemy psihologicheskogo znaniya. 2011. 2(19):99–105].

4. Ефимова О.И., Балабан П.М., Хайтович Ф.Е. Новые подходы к молекулярному картированию мозга: трехмерная циклическая иммуногистохимия и оптическое просветление. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. Т. 68. № 6. С. 747-758. doi:10.1134/S0044467718060059 Efimova O.I., Balaban P.M., Khaitovich F.E. New approaches to molecular imaging of the brain: 3D cyclic immunohistochemistry and optical clearing. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2018;68(6):747-758. (In Russ.) doi:10.1134/S0044467718060059

5. Lenka Hajduková, Ondřej Sobek, Darina Prchalová, Zuzana Bílková, Martina Koudelková, Jiřina Lukášková, Inka Matuchová. Biomarkers of Brain Damage: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid—A Normative Study. Biomed Res Int. 2015; 2015: 379071. DOI: 10.1155/2015/379071

6. Márcia L Chaves, Ana L Camozzato, Eduardo D Ferreira, Isabel Piazenski, Renata Kochhann, Oscar Dall'Igna, Guilherme S Mazzini, Diogo O Souza, Luis V Portela. Márcia L Chaves, Ana L Camozzato, Eduardo D Ferreira, Isabel Piazenski, Renata Kochhann, Oscar Dall'Igna, Guilherme S Mazzini, Diogo O Souza, Luis V Portela. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. J Neuroinflammation. 2010; 7: 6. DOI: 10.1186/1742-2094-7-6

7. Michael Brenner. Role of GFAP in CNS injuries. Neurosci Lett. Author manuscript; available in PMC 2015. 565: 7–13. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.01.055

8. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. // Лечебная физкультура и спортивная медицина.

2011. № 6 (90). С. 4-10. Bernshtejn N.A. Oчерki po fiziologii dvizhenij i fiziologii aktivnosti. // Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina. 2011. 6(90):4-10

9. Королев А.А. Функциональная анатомия нисходящих двигательных систем в норме и при формировании спастического пареза // Фундаментальные исследования. 2013. № 3-1. С. 92-96. Korolev A.A. Funkcional'naya anatomiya niskhodyashchih dvigatel'nyh sistem v norme i pri formirovanii spasticheskogo pareza // Fundamental'nye issledovaniya. 2013. (3-1):92-96]

10. Mariën P, Borgatti R. Language and the cerebellum. *Handb Clin Neurol.* 2018; 154:181-202. doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00011-4.

11. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett.* 2019; 688:62-75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005

12. Павлов А.В., Пронин Н.А., Сучков Д.И., Тараканов П.В. Иммуногистохимическая характеристика возрастных изменений астроцитов в медиальных ядрах сосцевидных тел гипоталамуса человека. *Журнал медико-биологических исследований.* 2018. Т. 6. № 4. С. 417-424. DOI:10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.417. Pavlov A.V., Pronin N.A., Suchkov D.I., Tarakanov P.V. Immunohistochemical characteristics of age-related changes in astrocytes in the medial nuclei of mastoid bodies of the human hypothalamus. *Journal of Biomedical Research.* 2018. Vol. 6. No. 4. pp. 417-424. DOI:10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.417

13. Румянцева Т.А., Пожилов Д.А., Варенцов В.Е., Москаленко А.В. Возрастные особенности экспрессии GFAP и DCX в обонятельных луковицах и роstralном миграционном потоке у крыс. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2018. Т. 7. № 2. С. 69-75. Rumyantseva T.A., Strezhdov D.A., Varentsov V.E., Moskalenko A.V. Age-related features of GFAP and DCX expression in olfactory bulbs and rostral migration flow in rats. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2018. Vol. 7. No. 2. pp. 69-75.

14. Сальков В.Н., Худоерков Р.М., Воронков Д.Н., Иванов М.В. Морфометрические изменения нейроглии в черном веществе головного

мозга человека при старении и болезни Паркинсона. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. № 4 (24). С. 26-30. Sal'kov V.N., Hudoerkov R.M., Voronkov D.N., Ivanov M.V. Morfometricheskie izmeneniya nejroglii v chernom veshchestve golovnoho mozga cheloveka pri starenii i bolezni Parkinsona. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya. 2017. 4(24):26-30

15. Singh S., Joshi N. Astrocytes: inexplicable cells in neurodegeneration. *Int J Neurosci.* 2017; 127(3):204-209. DOI: 10.3109/00207454.2016.1173692

16. Sara Mederos, Candela González-Arias, Gertrudis Perea. Astrocyte–Neuron Networks: A Multilane Highway of Signaling for Homeostatic Brain Function. *Front Synaptic Neurosci.* 2018; 10: 45. DOI: 10.3389/fnsyn.2018.00045

17. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шкурупий В.А. Старение и воспаление. *Успехи современной биологии.* 2010. Т. 130. № 1. С. 20-37. Zenkov N.K., Men'shikova E.B., Shkurupij V.A. Starenie i vospalenie. *Uspekhi sovremennoj biologii.* 2010. 130(1):20-37

18. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin.* 2015; 33(3):447-56. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.05.003.

19. Azizul Haque, Rachel Polcyn, Denise Matzelle, Naren L. Banik. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sciences.* 2018; 8(2): 33. DOI: 10.3390/brainsci8020033

**Барановский Юрий Г.,¹ Шаповалова Елена Ю²., Барсуков Николай П².,
Ильченко Федор Н.,¹ Купша Елена И.,² Демьяненко Инна А.²
(Симферополь, Россия)**

**Электронномикроскопическая характеристика регенерационного
гистиона на 12 сутки заживления ишемизированной раны кожи
мышей без лечения и под воздействием
полидезоксирибонуклеотидов**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/02>

Барановский Юрий Геннадиевич¹ – 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

Шаповалова Елена Юрьевна² – 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

Барсуков Николай Петрович² – 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)792-02-62, e-mail barzager@mail.ru

Ильченко Федор Николаевич¹ – 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)705-76-84, e-mail ILchenko5252@mail.ru

Купша Елена Ивановна² – 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)049-51-19, e-mail liver-life@yandex.ru

Демьяненко Инна Алексеевна² – 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)055-22-10, e-mail innademianenko@mail.ru

¹ – кафедра хирургии №2, ² – кафедра гистологии и эмбриологии института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Аннотация

Целью исследования было изучение ультраструктурной характеристики компонентов регенерационного гистиона на 12 сутки после введения полидезоксирибонуклеотидов (PDRN) в ишемизированную рану кожи.

Материал и методы: В экспериментальном исследовании на мышах линии С57/В1 в возрасте 4-6 месяцев, разделенных на контрольную и экспериментальную группы, в экспериментальной группе в дно и вокруг раны вводили 0,4 мл раствора PDRN. На 12-е сутки после операции биоптат заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином. Подготовка материала для ультрамикроскопического исследования проводилась по стандартной методике. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме УМТП-7 (Украина), окрашивали толудиновым синим, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе "Selmi" (Украина) при ускоряющем напряжении 125 kV.

Результаты: Введение полидезоксирибонуклеотидов в модельную ишемизированную рану кожи обеспечивает подавление воспалительной реакции на 12-е сутки регенеративного гистогенеза, присутствующей в биоптатах контрольной группы, что проявляется на электронномикроскопическом уровне отсутствием клеток воспалительного каскада, отека межклеточного матрикса и базальной мембраны кровеносных капилляров. Клеточная популяция дермы биоптатов экспериментальной группы сокращается путем некроза миофибробластов, что характерно для третьей фазы раневого процесса. Эпидермис

биоптатов этой группы более дифференцирован и на $14,69 \pm 0,01\%$ толще, чем в контроле.

Заключение: Грануляционная ткань дермы биоптатов формирующегося рубца в экспериментальной группы демонстрирует морфологические признаки третьей фиброзирующей фазы раневого процесса, в то время как в контрольной группе наблюдается вторая пролиферативная фаза раневого процесса. Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами и кровеносными сосудами в экспериментальной группе соответственно шире на $50,19 \pm 0,01\%$ и $53,06 \pm 0,02\%$ по сравнению с контролем без введения полидезоксирибонуклеотидов.

Ключевые слова: ишемизированная рана; кожа; полидезоксирибонуклеотиды; раневой процесс.

**Baranovskiy Yu. G²., Shapovalova Ye. Yu¹., Barsukov N.P¹.,
Ilchenko F.N²., Kupsha E.I¹., Dem'anenکو I. A¹. (Simferopol, Russia)
Electron microscopic characteristics of regenerative histion on the 12th
day of healing of an ischemic wound in the skin of mice without treatment
and under the influence of polydeoxyribonucleotides**

Baranovskiy Yuriy Gennad'yevich² – Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of Vernadsky CFU, 295051, Russia, Simferopol, bul. Lenina 5/7, Tel.+7(978)719-66-05, e-mail baranovskiy_yura@mail.ru

Shapovalova Yelena Yur'evna¹ – Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of Vernadsky CFU, 295051, Russia, Simferopol, bul. Lenina 5/7, Tel. +7(978)765-71-96, e-mail Shapovalova_L@mail.ru

Barsukov Nicolay Petrovich¹ – Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of Vernadsky CFU, 295051, Russia, Simferopol, bul. Lenina 5/7, Tel. +7(978)792-02-62, e-mail barzager@mail.ru

Ilchenko Fyodor Nicolayevich² – Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of Vernadsky CFU, 295051, Russia, Simferopol, bul. Lenina 5/7, Tel. +7(978)705-76-84, e-mail ILchenko5252@mail.ru

Kupsha Elena Ivanovna¹ – Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of Vernadsky CFU, 295051, Russia, Simferopol, bul. Lenina 5/7, Tel. +7(978)049-51-19, e-mail liver-life@yandex.ru

Dem’anenko Inna Alekseevna¹ – Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of Vernadsky CFU, 295051, Russia, Simferopol, bul. Lenina 5/7, Tel. +7(978)055-22-10, e-mail innademianenko@mail.ru

1 – Department of Surgery №2 – Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”.

2 – Department of Histology & Embryology– Institution “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”.

SUMMARY

The aim was to study the ultrastructural characteristics of the regenerative histion components on the 12th day after the introduction of Polydeoxyribonucleotides (PDRN) into an ischemic skin wound.

Material and methods: In an experimental study on C57/B1 mice aged 4-6 months, divided into control and experimental groups, 0.4 ml of PDRN solution was injected into the bottom and around the wound in the experimental group. On the 12th day after the operation, the biopsy was embedded in paraffin, stained with hematoxylin and eosin. Preparation of the material for ultramicroscopic examination was carried out according to the standard method. Ultrathin sections were made on a UMTF-7 ultratome (Ukraine), stained with toluidine blue, contrasted with lead citrate and uranyl acetate. Ultrathin sections were studied using a Selmi electron microscope (Ukraine) at an accelerating voltage of 125 kV.

Results: The introduction of polydeoxyribonucleotides into a model ischemic skin wound provides suppression of the inflammatory response on the 12th day of regenerative histogenesis, which is present in the biopsy specimens of the control group, which is manifested at the electron microscopic level by the

absence of cells of the inflammatory cascade, edema of the intercellular matrix and basement membrane of blood capillaries. The cell population of the dermis of the experimental group biopsies is reduced by necrosis of myofibroblasts, which is typical for the third phase of the wound process. The epidermis of the biopsy samples of this group is more differentiated and thicker by $14.69+0.01\%$ than in the control.

Conclusion: The granulation tissue of the dermis of the biopsy samples of the emerging scar in the experimental group demonstrates morphological signs of the third fibrose phase of the wound process, while in the control group the second proliferative phase of the wound process is observed. The area occupied by collagen fibers and blood vessels in the experimental group is respectively wider by $50.19+0.01\%$ and $53.06+0.02\%$ compared to the control without the introduction of PDRN.

Keywords: ischemic wound; leather; polydeoxyribonucleotides; wound process.

Введение. На сегодняшний день фармацевтическая промышленность ряда стран предлагает линейку лекарственных препаратов, представляющих из себя полидезоксирибонуклеотиды (PDRN), которые экстрагируются из спермы крупного рогатого скота или рыб. В связи с опасностью прионового заражения, которое сложно диагностировать, PDRN из спермы лососевых рыб представляются предпочтительными. Наиболее широко инъекции PDRN используются в эстетической медицине в связи с их способностью обновлять дерму кожи и вызывать омолаживающий эффект. PDRN содержат дезоксирибонуклеотидные полимеры с 50–2000 парами азотистых оснований [1]. Полимеры способны оказывать регенерирующее воздействие на поврежденные азотистые основания ДНК и РНК молекул клеток тканей ран. Совсем недавно появились экспериментальные работы, указывающие на увеличение подвижности и пролиферации фибробластов и остеобластов человека на участке ранения в зависимости от концентрации PDRN [2]. Укорочение сроков регенерации ран связывают

с восстановлением клеточных повреждений путем взаимодействия PDRN с пуриnergическим рецептором A2 и ускорением дифференцировки фибробластов в пролиферативную фазу раневого процесса [3]. Сведения о позитивном влиянии PDRN на ангиогенез и синтез коллагена при заживлении ишемизированных ран кожи изредка встречаются в научной литературе [4, 5], однако сведения о клеточном и волокнистом составе регенерационного гистиона на электронномикроскопическом уровне в ишемизированных ранах на фоне поддержки PDRN отсутствуют.

Цель исследования состояла в изучении ультраструктурной характеристики компонентов регенерационного гистиона на 12 сутки после введения полидезоксирибонуклеотидов в ишемизированную рану кожи.

Материал и методы: В работе использованы 36 белых лабораторных мышей линии C57/B1, достигших возраста 4–6 месяцев. Эксперименты проводили со следованием всем принципам гуманности, содержащихся в директиве Европейского Сообщества (86/609/EC), и в соответствии с «Правилами выполнения работ с привлечением экспериментальных животных». Были выделены две группы по 18 мышей: контрольная и экспериментальная. Методика формирования оперативным путем стандартной модельной ишемизированной раны в межлопаточной области мышам в обеих группах описана в работе Барановский Ю. Г. с соавт. (2016) [6]. В экспериментальной серии модельную рану обкалывали 0,39 мл полидезоксирибонуклеотидами (PDRN) “Plenhyage Medium” фирмы I.R.A. Istituto Ricerche Applicate Sri (Италия). Препарат вводили инсулиновым шприцом в дно раны и снаружи вокруг силиконового кольца подкожно. Рану у животных обеих групп закрывали асептической повязкой «Воскопран» с левомиколом и фиксировали узловым швом к краям силиконового кольца.

На 12-й день после операции у мышей всех групп интраоперационно иссекали образовавшийся рубец и фиксировали глутаральдегидом на фосфатном буфере. Благодаря подвижности кожи у грызунов, рану ушивали узловыми швами и, после образования рубца, животных возвращали в виварий. Подготовка материала для

ультрамикроскопического исследования проводилась по стандартной методике. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме УМТП-7 (Украина), окрашивали толуидиновым синим, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе "Selmi" (Украина) при ускоряющем напряжении 125 kV.

Часть биоптата рубцов фиксировали 10% нейтральным формалином и заливали в парафин. Готовили срезы на микротоме толщиной 7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Толщину эпидермиса, площадь коллагеновых волокон и микрососудов в дерме биоптатов измеряли с помощью программы «ImageJ» при общем увеличении в 400 раз по 50 измерений на срез. Используя программу MS Office Excel 2007 и STATISTICA 10,0 Enterprise (StatSoft Inc., США), сравнивали по критерию Манна – Уитни (U-критерий) с достоверностью различий $p=0,05$ вариационные ряды морфометрических данных. Сравнения средней толщины эпидермиса, площади, занимаемой коллагеновыми волокнами и сосудами грануляционной ткани проводили в процентах по отношению к контрольной группе.

Результаты исследования и их обсуждение: В контрольной группе силиконовое кольцо у мышей отпало за счет закрытия раны эпидермисом и прорезывания швов на $12,1 \pm 0,01$ сутки после операции по моделированию ишемизированного кожного дефекта, а в экспериментальной группе – на $10,1 \pm 0,02$ сутки после аналогичной операции и обкалывания полидезоксирибонуклеотидами, что на $16,7 \pm 0,01\%$ раньше.

В нашем предыдущем сообщении описана световая морфологическая микроскопическая картина биоптата рубцов в контрольной группе и после обкалывания PDRN на основе обзорной окраски срезов гематоксилином и эозином [7].

Нами получено, что толщина эпидермиса биоптатов ишемизированной раны кожи на фоне местного введения полидезоксирибонуклеотидов к 12-м суткам регенеративного гистогенеза статистически достоверно больше на $14,69 \pm 0,01\%$ по сравнению с

таковым у мышей контрольной группы (таблица I). Площадь, занимаемая кровеносными сосудами в грануляционной ткани биоптатов экспериментальной группы, статистически достоверно обширнее на $53,06 \pm 0,02\%$ относительно контрольной группы. Площадь коллагеновых волокон биоптатов после местных PDRN инъекций статистически достоверно больше на $50,19 \pm 0,01\%$, чем в контрольных биоптатах.

Таблица I

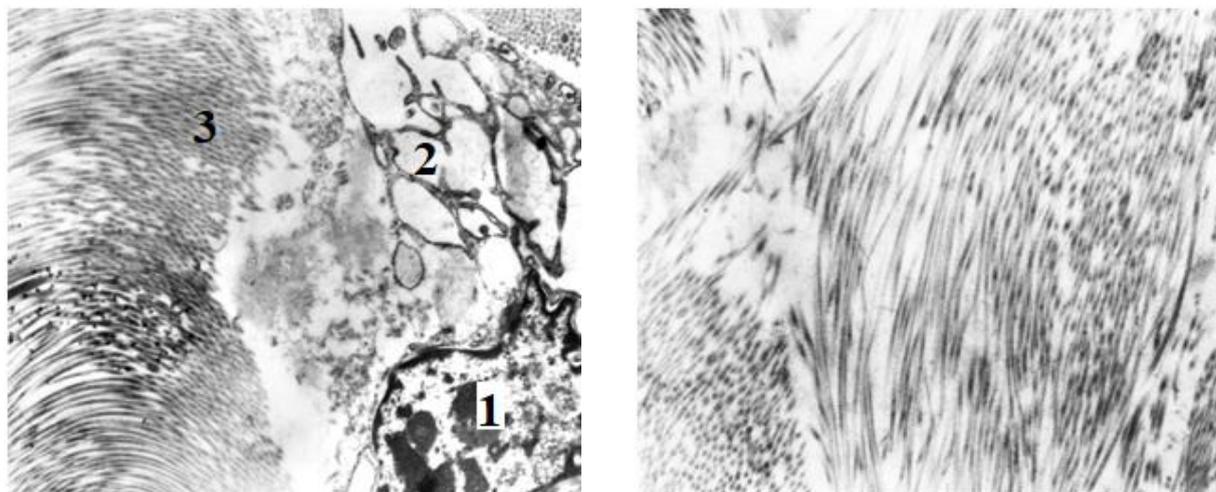
Толщина эпидермиса, площадь сосудов и коллагеновых волокон в биоптатах кожи контрольной и экспериментальной групп на 12-е сутки регенерации ишемизированного кожного дефекта

Группы крыс	Толщина эпидермиса в мкм	Площадь сосудов в дерме в %	Площадь коллагеновых волокон в дерме в %
Контрольная	$51,73 \pm 0,12$	$0,69 \pm 0,02$	$29,70 \pm 0,16$
Экспериментальная	$60,64 \pm 0,22^*$	$1,47 \pm 0,11^*$	$59,63 \pm 0,22^*$

*Различия достоверны при $P=0,05$.

При электронномикроскопическом исследовании биоптатов ишемизированной раны кожи на фоне местного введения полидезоксирибонуклеотидов к 12-м суткам регенеративного гистогенеза прослеживаются признаки начала третьей фазы раневого процесса – фазы фиброзирования. Избыточное количество дифференцированных фибробластов подвергается тотальному некрозу (рисунок 1А). В таких клетках прослеживается хроматолиз ядрышкового организатора, дизрупция хроматина, компарментализация цитоплазмы цистернами грануляционной эндоплазматической сети (грЭПС). Цистерны грЭПС раздвинуты отеком (цитоллиз), лишены рибосом, в отдельных участках расширены и заполнены продуктами деструкции органелл, неравномерно-электронноплотными. Цитолемма не контурируется. Петли якорных фибрилл не визуализируются.

Коллагеновые фибриллы имеют различную толщину, поперечную исчерченность, области разрывов и деструкции (рисунок 1Б). Участок фибробласта в области прилегания к фибриллам в поперечном сечении, содержит несколько фибропозиторов.



А

Б

Рисунок 1. А – дифференцированный фибробласт в состоянии некроза в биоптате экспериментальной группы. 1 – ядро; 2 – расширенные цистерны грЭПС; 3 – коллагеновые фибриллы. Б – Продольные и поперечные пучки протофибрилл в структуре коллагеновых волокон в межклеточном веществе биоптата. Электронная микрофотография. Увеличение: x2000.

В зоне некроза присутствуют также миофибробласты на ранних стадиях некроза (рисунок 2). На электронограммах хорошо визуализируются уплотненные пучки актина околядерной локализации. В цитоплазме выявляются «полулунные» вакуоли. Просматривается цитолиз, расширенные ядерные поры, хроматолиз, конденсация ядрышка. Эндотелиоциты с признаками высокой функциональной активности: ядрышки пристеночной локализации, ядерные поры с расширенным центральным транспортером, обилие транспортных пузырьков с базальной поверхности. Наблюдаются узкие щели между

эндотелиоцитами и базальной мембраной. Базальная мембрана сильно утолщена, в ее расслоениях видны отростки клеток и единичные волокна.

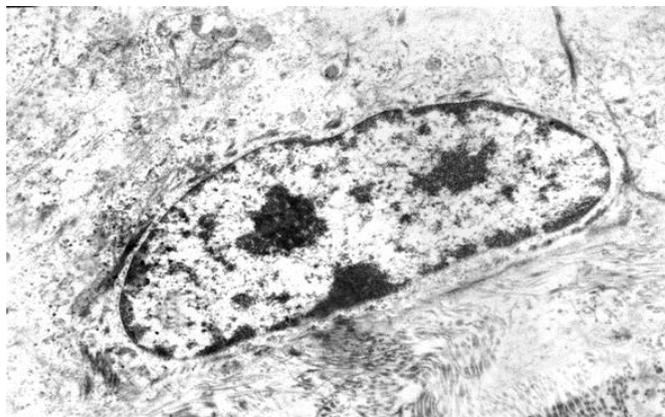


Рисунок 2. Миофибробласт в зоне некроза в биоптате экспериментальной группы. Электронная микрофотография. Увеличение: x2000.

Биоптат ишемизированной раны кожи после обкалывания полидезоксирибонуклеотидами васкуляризирован. На электронограмме сосуд в просвете содержит два эритроцита: кольцевидный эритроцит (аннулоцит) и второй - с признаками внутрисосудистого гемолиза (рисунок 3А).

Также, отростки клеток в составе уплотненного основного вещества, окружающего просвет небольшого сосуда, возможно, являются растущей трубкой при ангиогенезе, стенка которой выстлана двумя электронно-светлыми безъядерными участками клеток и имеет запустевший просвет. Пучки коллагеновых волокон тонкие, электронноплотные, имеют линейный, слабо изогнутый ход, не резко выраженную исчерченность и образуют трехмерную сеть. Волокнистый компонент преобладает над аморфным.

Эпидермис биоптата развит не полностью. Кератиноциты прилежат плотно друг к другу, между ними пучки тонофиламентов (рисунок 3Б). Есть зона некроза (аутолиз). Группа клеток отграничена от бесструктурного матрикса соединительной ткани мембраной, вблизи которой находится

клетка небольших размеров, с обилием митохондрий и умеренно-плотной цитоплазмой.

Эпидермис биоптата развит не полностью. Кератиноциты прилежат плотно друг к другу, между ними пучки тонофиламентов (см. рис. 3Б). Есть зона некроза (аутолиз). Группа клеток отграничена от бесструктурного матрикса соединительной ткани мембраной, вблизи которой находится клетка небольших размеров, с обилием митохондрий и умеренно-плотной цитоплазмой. Коллагеновые волокна сохраняют исчерченность, имеют сильно извилистый ход, разрыхлены.

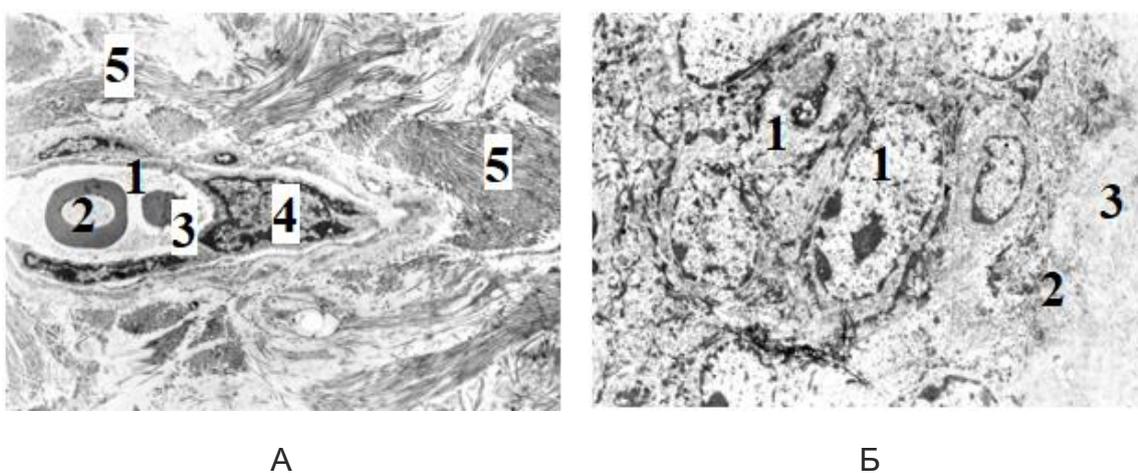


Рисунок 3. А – Кровеносный сосуд в межклеточном веществе биоптата экспериментальной группы. 1 – кровеносный сосуд; 2 – аннулоцит; 3 – эритроцит в состоянии гемолиза; 4 – эндотелиоцит; 5 – пучок коллагеновых волокон. Электронная микрофотография. Увеличение: x2000. Б – Эпидермис и подлежащая грануляционная ткань биоптата экспериментальной группы. 1 – кератиноцит; 2 – формирующаяся базальная мембрана; 3 – коллагеновые волокна. Электронная микрофотография. Увеличение: x2000.

Несмотря на то, что точный механизм влияния полидезоксирибонуклеотидов на процессы регенерации кожи до конца не ясен, известно, что они способствуют усилению ангиогенеза и коллагенообразования при заживлении диабетических язв, термических и

лучевых поражениях и других длительно незаживающих дефектах кожных покровов различной этиологии [8, 9]. Bitto A. с соавт. (2008) [10] описали восстановление кровообращения в ишемизированной ране у крыс после инъекций полинуклеотидов. Более того, обнаружено, что ширина сформировавшегося рубца была значительно более узкой в группах, обработанных PDRN, чем в группе без лечения [11, 12]. Проведенное электронномикроскопическое исследование не обнаружило в составе регенерационного биоптата на 12-е сутки после моделирования ишемизированной раны и обкалывания ее PDRN признаков воспаления в виде отека межклеточного вещества и клеток воспалительного каскада, которые присутствуют в описанном ранее биоптате на аналогичном сроке регенеративного гистогенеза в контрольной группе без поддержки полидезоксирибонуклеотидами [13]. В стенке гемокapилляров вокруг базальной мембраны отек также отсутствует. В контрольной группе в биоптатах в межклеточном веществе имеются пучки коллагеновых волокон без четкой ориентации, что характерно для пролиферативной фазы раневого процесса. При поддержке полирибонуклеотидами волокнистые структуры оставляют мало пространства для аморфного компонента, наблюдаются участки некроза коллагеновых волокон с признаками начала упорядочивания расположения пучков коллагеновых волокон в биоптате, характерных для третьей стадии раневого процесса – фиброзирования. Также просматривается свойственное этой стадии раневого процесса элиминирование из клеточной популяции избыточного количества миофибробластов, не происходящее в контрольной группе. Эпидермис в обеих группах не достиг полного развития, но в экспериментальной группе уже присутствуют плотные межклеточные контакты и пучки тонофиламентов между эпителиоцитами.

Заключение. Таким образом, введение полидезоксирибонуклеотидов в модельную ишемизированную рану кожи обеспечивает подавление воспалительной реакции на 12-е сутки регенеративного гистогенеза, присутствующей в биоптатах контрольной группы, что проявляется на электронномикроскопическом уровне

отсутствием клеток воспалительного каскада, отека межклеточного матрикса и базальной мембраны кровеносных капилляров. Грануляционная ткань дермы биоптатов формирующегося рубца в экспериментальной группы демонстрирует морфологические признаки третьей фиброзирующей фазы раневого процесса, в то время как в контрольной группе наблюдается вторая пролиферативная фаза раневого процесса. Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами и кровеносными сосудами в экспериментальной группе соответственно шире на $50,19 \pm 0,01\%$ и $53,06 \pm 0,02\%$ по сравнению с контролем без введения полидезоксирибонуклеотидов. Клеточная популяция дермы биоптатов экспериментальной группы сокращается путем некроза миофибробластов, что характерно для третьей фазы раневого процесса. Эпидермис биоптатов этой группы более дифференцирован и на $14,69 \pm 0,01\%$ толще, чем в контроле.

Список литературы

1. Noh T.K., Chung B.Y., Kim S.Y., Lee M.H., Kim M.J., Youn C.S., Lee M.W., Chang S.E. Novel AntiMelanogenesis Properties of Polydeoxyribonucleotide, a Popular Wound Healing Booster. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(9):E1448, 2016.
2. Koo Y., Yun Y. Effects of polydeoxyribonucleotides (PDRN) on wound healing: Electric cell-substrate impedance sensing (ECIS). *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 1(69):554-60, 2016.
3. Sini P., Denti A., Cattarini G., Daglio M., Tira M.E., Balduini C. Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. *Cell Biochem. Funct.*, 17:107–114, 1999.
4. Polito F., Bitto A., Galeano M. Polydeoxyribonucleotide restores blood flow in an experimental model of ischemic skin flaps. *Journal of Vascular Surgery.*, 55(2):479– 488, 2012.
5. Woonhyeok J., Chae E.Y., Tai S.R., Jun H.K., Ju Hee L., Won J.L. Scar Prevention and Enhanced Wound Healing Induced by

Polydeoxyribonucleotide in a Rat Incisional Wound-Healing Model *Int. J. Mol. Sci.*, 18(8):1698, 2017.

6. Барановский Ю. Г., Ильченко Ф. Н., Шаповалова Е. Ю. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016 – №1(2):259–261. Baranovskiy Yu.G., Ilchenko F.N., Shapovalova Ye.Yu. Sposob modelirovaniya troficheskoy yazvy u laboratornyh myshej v opytnoj modeli. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii.*, 1 (2):259-61, 2016.

7. Шаповалова Е. Ю., Бойко Т. А., Барановский Ю. Г., Коломоец Т. А., Василенко С. А. Морфологические особенности регенерации тканей в модельной ишемизированной ране кожи под влиянием полинуклеотидов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. - 7(4):85-90. Shapovalova Ye.Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Yu.G., Kolomoyetz T. A., Vasilenko S.A. Morfologicheskie osobennosti regeneracii tkanej v model'noj ishemizirovannoj rane kozhi pod vliyaniem polinukleotidov // *Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny.*, 7(4):85-90, 2017.

8. Squadrito F., Bitto A., Altavilla D., Arcoraci V., de Caridi G., de Feo M.E., Corrao S., Pallio G., Sterrantino C., Minutoli L. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: Results of a clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 99:E746–E753, 2014.

9. Bitto A., Galeano M., Squadrito F., Minutoli L., Polito F., Dye J.F., Clayton E.A., Calò M., Venuti F.S., Vaccaro M. Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. *Crit. Care Med.*, 36:1594–1602, 2008.

10. Bitto A., Polito F., Altavilla D., Minutoli L., Migliorato A., Squadrito F. Polydeoxyribonucleotide (PDRN) restores blood flow in an experimental model of peripheral artery occlusive disease. *J. Vasc. Surg.*, 48:1292–1300, 2008.

11. Xue M., Jackson C.J. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv. Wound Care.*, 4:119–136, 2015.

12. Yu M., Lee J.Y. Polydeoxyribonucleotide improves wound healing of fractional laser resurfacing in rat model. *J. Cosmet. Laser Ther.*, 19(1):43-48, 2017.

13. Шаповалова Е. Ю., Бойко Т. А., Барановский Ю. Г., Лугин И.А., Купша Е.И. Ультраструктурная характеристика компонентов регенерационного гистона на 12 сутки после трансплантации дермального эквивалента в ишемизированную рану кожи // Вестник новых медицинских технологий. 2019. – 26(3):75-80. Shapovalova Ye.Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Yu.G., Lugin I.A., Kupsha Ye.I. Ul'trastrukturnaya harakteristika komponentov regeneracionnogo gistiona na 12 sutki posle transplantacii dermal'nogo ekvivalenta v ishemizirovannuyu ranu kozhi // Vestnik novyh medicinskih tekhnologij, 26(3):75-80, 2019.

Барсуков Владимир С¹, Вишнеvский Валерий И¹,
Иванов Александр В.² (Орел, Курск, Россия)

**Патологоанатомические и патогенетические аспекты фибрилляции
предсердий**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/03>

Адрес: ¹ - ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел., ² - ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск

Электронная почта: Владимир С. Барсуков – barsukov_vs@mail.ru;
Валерий И. Вишнеvский - vishnevsky.orel@mail.ru; Александр В. Иванов – anatomy@mail.ru

Аннотация: Фибрилляция предсердий (ФП) - частый вид аритмий, проявляющаяся нарушениями электрической активности миокарда предсердий, что резко снижает их систолическую функцию. Это сопровождается нарушениями функции желудочков сердца и значительными гемодинамическими расстройствами, часто - тромбозом ушек предсердий с эмболизацией ветвей легочных артерий и ветвей аорты.

Цель: исследование патоморфологических изменений сердца при ФП для раскрытия некоторых сторон патогенеза данного расстройства сердечного ритма.

Материалы и методы: на аутопсийном материале от 268 мужчин и 304 женщин с подтвержденной ФП (59 мужчин (22,0%) и 91 женщина (29,9%) определяли общую массу сердца (ОМС) с помощью раздельное взвешивание ее частей (РВЧС) по методике Müller W (1983) в модификации А.М. Лифшица (1979). Гистологически исследовали желудочки сердца и оба предсердия. Цифровые данные обрабатывали методами непараметрической статистики.

Результаты: обнаружена связь частоты ФП с возрастом, полом и гипертрофией миокарда желудочков сердца. Среди основных причин

постоянной ФП отмечаются гипертоническая болезнь, хроническая ишемия миокарда и заболевания легких с формированием хронического легочного сердца. При морфологическом исследовании у больных постоянной формой ФП обнаружены очаги структурной неоднородности миокарда предсердий в виде неравномерной гипертрофии кардиомиоцитов (КМЦ), многочисленных атрофических изменений КМЦ (гибернация и станнинг), очагов некоронарогенного некроза и миолиза, склероза и жировой инфильтрации стромы. Морфометрические параметры сердца и гистологические изменения миокарда предсердий при пароксизмальной форме ФП не показывают существенных отличий с таковыми у умерших без ФП.

Заключение: Причины пароксизмальной ФП несколько иные, чем постоянной ФП, и признаков декомпенсации предсердий при пароксизмальной ФП нет. Однако пароксизм ФП все же следует расценивать как неблагоприятный прогностический симптом в том отношении, что возрастом, по мере нарастания нагрузки на сердце и его предсердия, риск развития постоянной формы ФП будет весьма высоким.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, патоморфология, патогенез.

Vladimir S. Barsukov¹, Valery I. Vishnevsky¹,

Alexander V. Ivanov² (Orel, Kursk, Russia)

Pathological and pathogenic aspects of atrial fibrillation

Address: ¹ - Oryol State University named after I.S. Turgenev", Oryol., ² - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University", Kursk

E-mail: Vladimir S. Barsukov – barsukov_vs@mail.ru; Valery I. Vishnevsky - vishnevsky.orel@mail.ru; Alexander V. Ivanov – anatomy@mail.ru

Annotation: Atrial fibrillation (AF) is a common type of arrhythmia, manifested by disturbances in the electrical activity of the atrial myocardium, which sharply reduces their systolic function. This is accompanied by dysfunction of the ventricles of the heart and significant hemodynamic disorders, often - thrombosis of the atrial auricles with embolization of the pulmonary arteries branches and branches of the aorta.

The main aim: to study pathomorphological changes in the heart in AF to reveal some aspects of the pathogenesis of this heart rhythm disorder.

Materials and methods: on autopsy material from 268 men and 304 women with confirmed AF (59 men (22.0%) and 91 women (29.9%)), the total heart mass (CHM) was determined using separate weighing of its parts (RVChS) according to the method of Müller W (1983) modified by A. M. Lifshitz (1979). Histologically, the ventricles of the heart and both atria were examined. Digital data were processed by methods of nonparametric statistics.

Results: a relationship was found between the frequency of AF and age, gender, and hypertrophy of the myocardium of the heart's ventricles. Among the main causes of persistent AF are hypertension, chronic myocardial ischemia and lung diseases with the formation of chronic "cor pulmonale". Morphological examination in patients with permanent AF revealed foci of structural heterogeneity of the atrial myocardium in the form of uneven hypertrophy of cardiomyocytes (CMC), numerous atrophic changes in CMC (hibernation and stunning), foci of non-coronary necrosis and myolysis, sclerosis and fatty infiltration of the stroma. Morphometric parameters of the heart and histological changes in the atrial myocardium in paroxysmal AF do not show significant differences from those in those who died without AF.

Conclusion: The causes of paroxysmal AF are somewhat different than those of permanent AF, and there are no signs of atrial decompensation in paroxysmal AF. However, paroxysmal AF should still be regarded as an unfavorable prognostic symptom in the sense that with age, as the load on the heart and its atrium increases, the risk of developing a permanent form of AF will be very high.

Keywords: atrial fibrillation, pathomorphology, pathogenesis.

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой один из наиболее частых видов аритмий, когда имеется хаотичная электрическая активность миокарда предсердий, препятствующая их полноценной механической систоле [1-4]. ФП сопровождается нерегулярными сокращениями желудочков со значительными внутрисердечными и общими гемодинамическими расстройствами. ФП нередко осложняется тромбозом ушек предсердий с последующей тромбоэмболией мелких разветвлений легочных артерий, а также артерий большого круга кровообращения, что особенно опасно в отношении возможного развития ишемического инсульта [5-7].

Цель настоящего исследования заключалась в исследовании патоморфологических изменений сердца при ФП для раскрытия некоторых сторон патогенеза данного расстройства сердечного ритма. Для этого были изучены аутопсийные материалы от 268 мужчин и 304 женщин. ФП имелась у 59 мужчин (22,0%) и 91 женщины (29,9%) (табл. 1). Возраст умерших колебался от 16 до 96 лет. Преобладал тахисистолический вариант постоянной формы ФП: 69% у мужчин и 85% у женщин. Кроме определения общей массы сердца (ОМС) проводили отдельное взвешивание ее частей (РВЧС) по методике Müller W (1983) в модификации А.М. Лифшица (1979). Гистологически исследовали желудочки сердца и особенно детально – левое и правое предсердия. Цифровые данные обрабатывали методами непараметрической статистики.

Из таблицы I видно, что подавляющее число умерших с ФП приходится на пожилой и старческий возраст, при этом почти половина мужчин с ФП умирает в возрасте 60-69 лет, в то время как большинство женщин доживает до 80-90 лет. Это свидетельствует о том, что мужчины хуже переносят ФП и для них она имеет бóльшую танатогенетическую значимость.

Таблица I

Распределение умерших по полу и возрасту в группе с ФП

		16- 39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80-96 лет
Муж	N=59%	0	11,70%	35,09%	29 49,16%	14 23,72%	12 20,33%
Жен	N =91%	0	0	33,29%	13 14,30%	34 37,36%	41 45,05%

Из таблицы 2 следует, что по мере увеличения ОМС частота постоянной формы ФП прогрессивно нарастает, что указывает на важную роль гипертрофии миокарда в ее развитии.

Таблица II

Зависимость частоты постоянной формы ФП от ОМС

	До 250 гр	251-300 гр	301-350 гр	351-400 гр	401-450 гр	451-500 гр	501-550 гр	551-650 гр	651 гр и более
Муж N _{фп} /N _о бщ % _{фп}	0/9 0,0%	2/23 8,7%	4/41 9,8%	6/46 13,0%	7/44 15,9%	8/30 26,7%	7/28 25,0%	16/32 50,0%	9/15 60,0%
Жен N _{фп} /N _о бщ % _{фп}	0/2 20,0%	7/34 20,6%	14/58 24,1%	19/63 30,2%	17/52 32,7%	10/31 32,3%	10/19 52,6%	7/14 50,0%	7/11 63,6%

Анализ причин развития ФП показывает, что основными среди них являются гипертоническая болезнь и хроническая ишемическая болезнь сердца (диффузный атеросклеротический кардиосклероз или постинфарктный кардиосклероз). Длительно существующие пороки митрального и аортального клапанов ревматического и атеросклеротического генеза также имеют место, но на аутопсиях они встречаются реже. Важное значение имеют также поражения легких в виде кардиогенного пневмосклероза и старческой эмфиземы с формированием хронического легочного сердца. Данные заболевания сопровождаются гипертрофией желудочков сердца с повышением их ригидности, что

приводит к их диастолической дисфункции с последующей перегрузкой и гипертрофией предсердий.

Результаты РВЧС у умерших с постоянной формой ФП и без нее приведены в таблицах 3 и 4. Анализ таблиц показывает, что при ФП средние величины всех гравиметрических показателей всегда выше, чем у умерших без ФП, но достоверные различия имеются только между абсолютными и относительными массами предсердий и эпикардального жира. Это свидетельствует о том, что гипертрофия предсердий, а также выраженное ожирение сердца, являются основными патоморфологическими характеристиками постоянной формы ФП.

При ФП гистологическое исследование предсердий выявляет наличие очагов структурной неоднородности в миокарде предсердий. К таким изменениям относятся участки неравномерной гипертрофии кардиомиоцитов (КМЦ), многочисленные атрофически измененные КМЦ, их волнистая деформация (гибернация и станнинг), очажки некоронарогенного некроза и миолиза, склероз и жировая инфильтрация стромы, изредка – очажки хронического воспаления.

Таблица III

Результаты РВЧС у умерших мужчин с постоянной формой ФП и без нее

Муж	ЧМС (гр)	ЛЖ (гр)	ПЖ (гр)	МЖП (гр)
ФП + N=15	416±41 Me=367,5	175±17 Me=157,5	85±12 Me=65	62±7 Me=55
ФП - N=83	343±13 Me=320	159±9 Me=142,5	66±3 Me=63,5	58±3 Me=55
Различия не достоверны				
Муж	Предсердия (гр)	Предсердия ЧМС (%)	Жир (гр)	Жир/ ОМС (%)
ФП + N=15	92±10 Me=82,5	22,3±1,4 Me=20,65	120±16 Me=102	22,4±1,9 Me=21,7
ФП - N=83	61±3 Me=55	18,2±0,6 Me=18,2	72±6 Me=60	16,6±1,1 Me=15,85
	W=197,5 P=0,002	W=238,5 P=0,012	W=198,0 P=0,002	W=241,5 P=0,014

Таблица IV

Результаты РВЧС у умерших женщин с постоянной формой ФП и без нее

Жен	ЧМС (гр)	ЛЖ (гр)	ПЖ (гр)	МЖП (гр)
ФП+ N=24	359±24 Me=355	150±12 Me=155	72±6 Me=65	52±4 Me=50
ФП- N=66	310±11 Me=300	139±7 Me=130	61±3 Me=60	48±3 Me=45
Различия не достоверны				
Жен	Предсердия (гр)	Предсердия ЧМС (%)	Жир (гр)	Жир/ ОМС (%)
ФП+ N=24	83±5 Me=75	23,5±1,2 Me=24,3	122±7 Me=125	25,8±1,3 Me=25,6
ФП- N=66	60±3 Me=60	19,6±0,7 Me=19,6	85±5 Me=87,5	21,6±1,0 Me=21,9
	W=216,0 p<0,001	W=314,0 p=0,006	W=240,0 p=0,002	W=353,5 p=0,026

Примечание: ОМС – общая масса вскрытого сердца, ЧМС – чистая масса сердца, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка. W – критерий Вилколсона-Манна-Уитни.

Данная микроскопическая картина означает нарушение сократимости предсердий и свидетельствует об их декомпенсации, при этом в правом предсердии описанные морфологические изменения выражены в большей мере. Склероз и в особенности липоматоз миокарда предсердий приводят к его дисконформации с образованием небольших изолированных групп и даже одиночных КМЦ [8]. При этом автономные очажки мышечных клеток становятся источниками спиральных (циркулярных) электрических волн с феноменом «ре-ентри», что блокирует проведение импульсов из синоатриального узла. В итоге формируется характерная ЭКГ-картина с исчезновением зубца Р и появлением аритмичных тахикомплексов QRS.

Следует отметить, что аналогичные микроскопические изменения предсердий инволютивного происхождения иногда обнаруживаются у лиц пожилого и старческого возраста и при отсутствии ФП. Однако в таких случаях ОМС, абсолютная и относительная масса предсердий и

эпикардального жира, как правило, невелики, что свидетельствует об отсутствии повышенной функциональной нагрузки на предсердия и на сердце в целом.

Учитывая изложенное, генез постоянной формы ФП следует рассматривать как результат сочетания длительной повышенной функциональной нагрузки на предсердия с их дегенеративными изменениями, в том числе и возрастного характера. При этом длительная повышенная нагрузка приводит к декомпенсации предсердий с диссоциацией их сократительной активности, а возникающая изоляция мышечных клеток является источником многочисленных автономных очажков генерирования нервных импульсов.

Морфометрические параметры сердца и гистологические изменения миокарда предсердий при пароксизмальной форме ФП не показывают существенных отличий с таковыми у умерших без ФП. Это свидетельствует о том, что причины пароксизмальной ФП несколько иные, чем постоянной ФП, и признаков декомпенсации предсердий нет. Однако пароксизм ФП все же следует расценивать как неблагоприятный прогностический симптом в том отношении, что возрастом, по мере нарастания нагрузки на сердце и его предсердия, риск развития постоянной формы ФП будет весьма высоким.

Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – 2017. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia. 2017. Statistical collection. – 2017. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf.

2. Клинические рекомендации – Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых – 2020-2021-2022 (10.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. Clinical recommendations – Atrial fibrillation and flutter in adults – 2020-2021-2022 (10.06.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.

3. Chugh S. S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E. J., Gillum R. F., Kim Y. H., McAnulty J. H., Zheng Z. J., Forouzanfar M. H., Naghavi M., Mensah G. A., Ezzati M., Murray C. J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation*. – 2014. – Т. 129, № 8. – С. 837-47.

4. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2422-2434.

5. Pistoia F., Sacco S., Tiseo C., Degan D., Ornello R., Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke // *Cardiol Clin*. – 2016. – Т. 34, № 2. – С. 255-68.

6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e146-e603.

7. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*. – 2009. – Т. 373, № 9658. – С. 155-66.

8. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. *Кардиология*. 2018; 58: 58-64. 8. Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I. et al. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrogenic mediators. *Cardiology*. 2018; 58: 58-64

**Бернарделли Людмила И.¹, Мавликеев Михаил О. ^{*}1, Завьялова
Татьяна П. ¹, Бобровская Полина М. ¹, Борисенко Марина Б. ¹,
Галбацов Джамал Ф. ¹, Кабоев Филипп Т. ¹, Некрасова Анна С. ¹,
Расмагина Ирина А. ¹, Соловьева Наталья Г. ¹, Деев Роман В. ¹
(Санкт-Петербург, Россия)**

**Морфологический анализ компонентов слизисто-
эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях
кишечника**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/04>

Адрес: ¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Электронная почта: Людмила И. Бернарделли - bernardellimila@gmail.com; Михаил О. Мавликеев – mmavlikeev@gmail.com;
Татьяна П. Завьялова - tatanazavalova@mail.ru; Полина М. Бобровская – polina.bobrovskaya.1999@mail.ru; Марина Б. Борисенко – marina-borisenko-2000@mail.ru; Джамал Ф. Галбацов – dzhamal.galbatcov61@gmail.com;
Филипп Т. Кабоев - nero.98@mail.ru; Анна С. Некрасова - Anna.Nekrasova@szgmu.ru; Ирина А. Расмагина - irenerasmagina@gmail.com; Наталья Г. Соловьева - cruchcova@yandex.ru;
Роман В. Деев – romdey@gmail.com

Аннотация. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) являются заболеваниями, важным звеном патогенеза которых является повышенная проницаемость слизисто-эпителиального барьера кишечника. Цель исследования – структурный анализ компонентов слизисто-эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях кишечника.

Методы: Объектом исследования послужили парафиновые срезы мультифокальных биоптатов слизистой оболочки кишечника от 30 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в фазе обострения и синдромом раздраженной кишки (СРК) в качестве контроля, окрашенные гематоксилином и эозином и иммуногистохимически с

антителами к CD3, CD10, CD163. Производился анализ наличия деформации крипт, криптитов и крипт-абсцессов, подсчет количества бокаловидных клеток на 60 энтероцитов, количества лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов на 60 клеток инфильтрата, количество эозинофилов в 10 полях зрения, а также измерение длины и ширины ворсинок и крипт.

Результаты: Согласно морфометрическим данным, происходит статистически значимое увеличение размеров ворсинок подвздошной кишки при БК по сравнению с ЯК и СРК, что, вероятно, связано с отеком и воспалительной инфильтрацией стромы. В биоптатах толстой кишки отмечались атрофические изменения в виде укорочения и расширения крипт в результате развития атрофии.

Анализ количества бокаловидных клеток выявил статистически значимое увеличение среднего количества бокаловидных клеток в биоптатах слепой кишки при БК и в восходящей ободочной кишке при ЯК по сравнению контролем, что может быть связано с нарушением дифференцировки стволовых клеток эпителия. Анализ количества плазмоцитов выявил статистически значимое увеличение их числа в биоптатах сигмовидной кишки при ЯК. Обнаружено, что достоверно увеличение доли CD163⁺ макрофагов среди клеток собственной пластинки слизистой оболочки в биоптатах сигмовидной и прямой кишок пациентов с ЯК. Отмечено значительное увеличение количества отростчатых CD10⁺ фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ВЗК.

Заключение. Морфометрический и иммуногистохимический анализ структуры и клеточного состава позволяет точнее детектировать изменения в слизистой оболочки кишечника при ВЗК, что позволяет минимизировать разночтения в трактовке данных патогистологического анализа и повысить точность диагностики ВЗК. При этом роль перикрипальных фибробластов в формировании эпителиального барьера и патогенезе ВЗК требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдромом раздраженной кишки, биопсия.

Ludmila I. Bernardelli¹, Mikhail O. Mavlikeev*¹, Tatiana P. Zavalova¹, Polina M. Bobrovskaya¹, Marina B. Borisenko¹, Dzhamal F. Galbatcov¹, Filipp T. Kaboev¹, Anna S. Nekrasova¹, Irina A. Rasmagina¹, Roman V. Deev¹ (Sankt-Peterburg, Russia)

Morphological analysis of the components of the muco-epithelial barrier in inflammatory bowel disease

Ludmila I. Bernardelli¹, Mikhail O. Mavlikeev*¹, Tatiana P. Zavalova¹, Polina M. Bobrovskaya¹, Marina B. Borisenko¹, Dzhamal F. Galbatcov¹, Filipp T. Kaboev¹, Anna S. Nekrasova¹, Irina A. Rasmagina¹, Roman V. Deev¹

Address: ¹North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St. Petersburg, Russia

E-mail: Ludmila I. Bernardelli - bernardellimila@gmail.com; Mikhail O. Mavlikeev - mmavlikeev@gmail.com; Tatiana P. Zavalova - tatanazavalova@mail.ru; Polina M. Bobrovskaya - polina.bobrovskaya.1999@mail.ru; Marina B. Borisenko - marina-borisenko-2000@mail.ru; Dzhamal F. Galbatcov - dzhamal.galbatcov61@gmail.com; Filipp T. Kaboev - nero.98@mail.ru; Anna S. Nekrasova - Anna.Nekrasova@szgmu.ru; Irina A. Rasmagina - irenerasmagina@gmail.com; Natalia G. Solovyeva - cruchcova@yandex.ru; Roman V. Deev - romdey@gmail.com

Abstract. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are diseases with increased permeability of the intestinal muco-epithelial barrier as the component of the pathogenesis. The aim of the study is a structural analysis of the components of the muco-epithelial barrier in inflammatory bowel diseases.

Methods: The study was performed on paraffin sections of multifocal biopsies of the intestinal mucosa from 30 patients with inflammatory bowel diseases (IBD) in the acute phase and irritable bowel syndrome (IBS) as

controls, stained with hematoxylin and eosin and immunohistochemically with antibodies to CD3, CD10, CD163 . The presence of crypt deformities, cryptitis and crypt abscesses was assessed, the number of goblet cells per 60 enterocytes, the number of lymphocytes, plasmocytes, neutrophils per 60 infiltrate cells, the number of eosinophils in 10 fields of view were determined, as well as measuring the length and width of the villi and crypts was performed.

Results: According to morphometric data, there is a statistically significant increase in the size of the ileal villi in CD compared with UC and IBS, which is probably associated with edema and inflammatory infiltration of the stroma. Atrophic changes in the form of shortening and expansion of the crypts as a result of the development of atrophy were noted in colon biopsy specimens.

Analysis of the number of goblet cells revealed a statistically significant increase in the average number of goblet cells in the biopsy specimens of the caecum in CD and in the ascending colon in UC compared with the control, which may be associated with impaired differentiation of epithelial stem cells. Analysis of the number of plasma cells revealed a statistically significant increase in their number in biopsy specimens of the sigmoid colon in UC. It was found that there was a significant increase in the proportion of CD163⁺ macrophages among the cells of the lamina propria of the mucous membrane in biopsies of the sigmoid and rectum of patients with UC. There was a significant increase in the number CD10⁺ fibroblasts with outgrowths in the lamina propria of the colon mucosa of patients with IBD.

Conclusion. Morphometric and immunohistochemical analysis of the structure and cellular composition allows more accurate detection of changes in the intestinal mucosa in IBD, which allows minimizing discrepancies in the interpretation of pathohistological analysis data and increasing the accuracy of IBD diagnosis. At the same time, the role of pericryptal fibroblasts in the formation of the epithelial barrier and the pathogenesis of IBD requires further research.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease (CD), irritable bowel syndrome, biopsy.

Введение. Согласно современным представлениям синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) являются ключевым звеном в образовании «порочного» круга многих заболеваний. Нарушение проницаемости эпителия рассматривается как значимая проблема при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочевой систем [1]. В настоящее время достаточно полно изучены многие аспекты этого синдрома, однако целостное представление по поставленному вопросу к настоящему моменту отсутствует. Кроме того, исследования морфологических аспектов СПЭП весьма ограничены. Их изучение необходимо не только для понимания патоморфогенеза заболеваний, но и для поиска новых целей патогенетической терапии. Группой заболеваний, в патогенезе которых важная роль придается нарушению проницаемости слизисто-эпителиального барьера, являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в первую очередь болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [2]. Слизисто-эпителиальный барьер кишечника состоит из слоя слизи, покрывающей эпителий, содержащей микробиоту эпителиоцитов с их контактами (плотными, адгезивными, десмосомами), а также клеток (прежде всего лимфоцитов и макрофагов), и сосудов собственной пластинки слизистой оболочки, обеспечивающих иммунный ответ и трофику слизистой оболочки. С практической точки зрения дифференциальная диагностика ВЗК и других заболеваний кишечника представляет значительную трудность и не всегда возможна даже при помощи патогистологического анализа эндоскопических биоптатов.

Цель исследования – структурный анализ компонентов слизисто-эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях кишечника.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Объектом исследования послужили парафиновые срезы мультифокальных биоптатов слизистой оболочки кишечника (подвздошной, слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной ободочных и прямой кишок) от 30 пациентов (n=210) с ВЗК в фазе обострения, окрашенные гематоксилином и эозином. Материал

разделен следующим образом: группа ЯК (n=10, мужчины (50%) и женщины (50%) в возрасте 24-63 года), группа БК (n=10, мужчины (80%) и женщины (20%) в возрасте 21±75 лет), группа контроля (пациенты с синдромом раздраженной кишки (СРК), мужчины (20%) в возрасте 44±5 лет, женщины (80%) в возрасте 29±76 лет).

Помимо окрашивания гематоксилином и эозином, производили иммуногистохимическую реакцию с антителами к CD3 (маркер Т-лимфоцитов), CD10 (маркер перикрипталльных фибробластов и щеточной каемки энтероцитов), CD163 (маркер макрофагов M2) (по 3 пациента в каждой группе, биоптаты сигмовидной ободочной и прямой кишок).

Разработана схема оценки структурных (наличие деформации крипт, криптитов и крипт-абсцессов, подсчет количества бокаловидных клеток на 60 энтероцитов) и воспалительных изменений собственной пластинки слизистой оболочки кишечника (количество лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов на 60 клеток инфильтрата, количество эозинофилов в 10 полях зрения), а также производили морфометрическую объективизацию в виде измерения длины и ширины ворсинок и крипт.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол №9 от 6.10.2021).

Результаты морфометрии выражали в виде средних значений, статистическую обработку производили при помощи критерия t-Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Была проанализирована и выявлена локализация и частота встречаемости деформации крипт, криптитов и крипт-абсцессов при ВЗК (таблица I).

Таким образом, при ЯК основные структурные изменения, а также признаки активного воспаления в большинстве образцов были локализованы в дистальных отделах толстой кишки. При БК отмечалось неравномерно распределенные по всем изученным отделам кишечника структурные деформации, наиболее выраженные в проксимальных отделах толстой кишки. Анализ результатов показал статистически достоверное увеличение размеров ворсинок подвздошной кишки при БК по

сравнению с ЯК и СРК: длины ($334,6 \pm 225,1$ мкм против $221,7 \pm 93,2$ мкм и $237,4 \pm 98,1$ мкм соответственно, $p < 0,05$) и ширины ($133,8 \pm 44,4$ мкм против $89,4 \pm 22,1$ мкм и $82,9 \pm 20,8$ мкм соответственно), что, вероятно, связано с отеком и воспалительной инфильтрацией стромы. Изменения размеров крипт подвздошной кишки имели схожий характер: при БК увеличивалась их длина ($240,5 \pm 143,3$ мкм против $128,2 \pm 41,1$ мкм при ЯК $143,9 \pm 34,3$ мкм при СРК, $p < 0,05$) и ширина ($61,4 \pm 14,8$ мкм против $40,4 \pm 8,4$ и $40,0 \pm 6,2$ мкм соответственно, $p < 0,05$). В противоположность, в биоптатах толстой кишки отмечались атрофические изменения в виде укорочения крипт (в восходящей ободочной кишке до $236,7 \pm 109,8$ мкм при БК против $283,0 \pm 96,2$ при СРК, в сигмовидной ободочной до $274,5 \pm 88,0$ мкм при БК против $316,5 \pm 91,9$ мкм при СРК и в прямой до $317,3 \pm 109,1$ мкм при ЯК против $357,1 \pm 82,9$ мкм при СРК, $p < 0,05$) и их расширения (в сигмовидной ободочной до $65,9 \pm 16,3$ мкм при БК и $68,5 \pm 17,1$ мкм при ЯК против $60,4 \pm 8,4$ мкм при СРК, в прямой до $76,6 \pm 19,1$ мкм при ЯК против $64,5 \pm 20,3$ мкм при БК и $62,7 \pm 11,1$ мкм при СРК, $p < 0,05$)).

Анализ количества бокаловидных клеток выявил статистически значимое увеличение среднего количества бокаловидных клеток в биоптатах слепой кишки при БК ($25,4 \pm 2,9$) по сравнению с контролем ($22,3 \pm 5,7$, $p = 0,04$), а также в восходящей ободочной кишке при ЯК ($27,7 \pm 5,2$) по сравнению с БК ($21,2 \pm 4,0$, $p = 0,001$) и контролем ($22,2 \pm 4,9$, $p = 0,02$). Изменение клеточно-дифференциального состава колоноцитов проксимального отдела толстой кишки на фоне развития ВЗК может быть связано с нарушением дифференцировки стволовых клеток эпителиальной выстилки [3]. Это в свою очередь может служить причиной нарушения состава и количества слизи, состава микробиоты, способствовать увеличению эпителиальной проницаемости и персистенции воспаления в слизистой оболочке кишечника.

Подсчет количества лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника выявил тенденцию к их снижению при БК ($52,4 \pm 21,4$), относительно группы ЯК ($57,0 \pm 22,4$) и контроля ($56,2 \pm 15,4$) без статистически значимых различий.

Анализ количества плазмоцитов выявил статистически значимое увеличение их числа в биоптатах сигмовидной кишки при ЯК ($8,2 \pm 5,7$) по сравнению с контрольной группой ($1,9 \pm 1,7$, $p=0,008$) и БК ($2,2 \pm 3,2$, $p=0,018$). Этот показатель отражает важную роль нарушения гуморального иммунного ответа в патогенезе ЯК.

Анализ количества нейтрофилов и эозинофилов не выявил достоверных различий между биоптатами пациентов с различными нозологиями.

По результатам детекции продуктов иммуногистохимических реакций и последующей морфометрии обнаружено, что в биоптатах сигмовидной и прямой кишок пациентов с ЯК достоверно выше доля $CD163^+$ макрофагов среди клеток собственной пластинки слизистой оболочки ($43,0 \pm 14,2\%$ против $35,9 \pm 13,6\%$ при СРК и $24,3 \pm 15,1\%$ при БК, $p < 0,05$). Предполагается, что накопление макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки при ЯК способствует персистированию воспаления [4]. Однако, роль противовоспалительных $CD163^+$ M2-макрофагов в патогенезе ВЗК остается неизученной.

Кроме того, отмечается значительное увеличение количества отростчатых $CD10^+$ фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ВЗК, их скопление отмечается преимущественно субэпителиально, у оснований крипт обнаруживаются лишь единичные клетки, тогда как при СРК веретеновидные $CD10^+$ клетки выстраиваются вдоль базальной мембраны колоноцитов (рис. 1).

$CD10$ (неприлизин, нейтральная эндопептидаза 24.11) – мембранная металлопротеиназа, синтезируемая в клетках различных дифферонов, прежде всего гемопозитическом [5]. В кишечнике $CD10^+$ перикрипталным фибробластам отводится значительная роль в прогрессии колоректального рака, в частности в формировании ниши для раковых стволовых клеток и стимуляции хеморезистентности [6]. На данный момент существуют лишь единичные работы о возможном участии перикрипталных фибробластов в патогенезе ВЗК [7]. Показано, что фибробласты собственной пластинки слизистой оболочки способны к

секреции матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов [8]. Это может служить одним из начальных звеньев формирования эрозивных и язвенных дефектов при ВЗК, и потенциальным таргетом для терапии. При ВЗК также отмечается ремоделирование внеклеточного матрикса, в конечном итоге завершающееся формированием фиброза собственной пластинки слизистой оболочки [9]. Вклад CD10⁺ фибробластов в этот процесс, а также потенциальный терапевтический потенциал ингибирования связанных с ними сигнальных путей остаются неизученными.

Заключение. Ведущими дифференциально-диагностическими патоморфологическими критериями ВЗК является наличие деформации и нейтрофильной инфильтрации крипт проксимальных отделов кишечника для БК и дистальных отделов для ЯК, нарушение соотношения клеток эпителиального дифферона, а также значительный вклад плазмоцитов в развитие лейкоцитарной инфильтрации при ЯК. При этом морфометрический и иммуногистохимический анализ структуры и клеточного состава позволяет точнее детектировать островоспалительные (отек) и хронические (атрофия) изменения структуры слизистой оболочки кишечника при ВЗК, что позволяет минимизировать разночтения в трактовке данных патогистологического анализа и повысить точность диагностики ВЗК. При этом роль перикрипальных фибробластов в формировании эпителиального барьера и патогенезе ВЗК требует дальнейших исследований.

Список литературы.

1. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дробижев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лиля А.М., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике.

Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 20(1):2758, 2021; Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Vlasov T.D., Vorobyeva N.M., Grinevich V., Gubonina I.V., Drobizhev M.Yu., Efremov N.S., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk I.A., Krivoborodov G.G., Kulchavenya E.V., Lila A.M., Mayevskaya M.V., Poluektova E.A., Popkova T.V., Sablin O.A., Solovyeva O.I., Suvorov A.N., Tarasova G.N., Trukhan D.I., Fedotova A.V. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention, 20(1):2758, 2021.

2. Lechuga S., Ivanov A.I. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: Quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.*, 1864(7):1183-1194, 2017.

3. Gersemann M., Stange E.F., Wehkamp J. From intestinal stem cells to inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 17(27):3198-3203, 2011.

4. Smith P.D., Ochsenbauer-Jambor C., Smythies L.E.. Intestinal macrophages: unique effector cells of the innate immune system. *Immunol Rev.* 206:149-159, 2005.

5. Mishra D., Singh S., Narayan G. Role of B Cell Development Marker CD10 in Cancer Progression and Prognosis. *Mol Biol Int.*, 2016:4328697, 2016.

6. Su S., Chen J., Yao H., Liu J., Yu S., Lao L., Wang M., Luo M., Xing Y., Chen F., Huang D., Zhao J., Yang L., Liao D., Su F., Li M., Liu Q., Song E. CD10+GPR77+ Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation and Chemoresistance by Sustaining Cancer Stemness. *Cell*, 172(4):841-856.e16, 2018.

7. Simmerson S.M., Armstrong P.J., Wünschmann A., Jessen C.R., Crews L.J., Washabau R.J. Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in Yorkshire Terrier dogs. *J Vet Intern Med.*, 28(2):331-337, 2014.

8. Arihiro S., Ohtani H., Hiwatashi N., Torii A., Sorsa T., Nagura H. Vascular smooth muscle cells and pericytes express MMP-1, MMP-9, TIMP-1

and type I procollagen in inflammatory bowel disease. *Histopathology*, 39(1):50-59, 2001.

9. Mortensen J.H., Lindholm M., Langholm L.L. Kjeldsen J., Bay-Jensen A.C., Karsdal M.A., Manon-Jensen T.. The intestinal tissue homeostasis - the role of extracellular matrix remodeling in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 13(10):977-993, 2019.

**Быканова Анна М.^{1,2}, Пирогов Андрей В.²,
Петроченко Дмитрий В.^{1,2}, Хвостовой Владимир В.^{1,2},
Станоевич Ирина В.¹, Станоевич Углеша С.^{1,2} (Курск, Россия)**
**Патоморфологическая структура колоректального рака в Курской
области в динамике в период с 2019-2021 год**
<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/05>

Адрес: ¹ Кафедра онкологии Курского государственного
медицинского университета, ²Курский онкологический научно-клинический
центр им. Г.Е. Островерхова, ³ФГБУ «Научный медицинский
исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Курск,
Россия

Электронная почта: Анна М. Быканова^{1,2*}-KOLESNICOVA90@mail.ru,
Андрей В. Пирогов²- pirand@1978@mail.ru, Дмитрий В.Петроченко^{1,2}-
petrochenko.dima@yandex.ru, Владимир В. Хвостовой^{1,2}-
vvkhvostovoi@yandex.ru, Ирина В.Станоевич¹ - 2849143@gmail.com, У.
Станоевич^{1,2} - 8158791@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Оценить патоморфологическую структуру колоректального рака в Курской области в динамике в период с 2019-2021 г.г.

Материалы и методы. Изучены сведения о 2065 больных, как с доброкачественными, так со злокачественными гистологическими вариантами при колоректальном раке, которые в период с 2019 – 2021 г.г. были пролечены на территории Курской области. Данная информация представлена по материалам патологоанатомического отделения Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е.Островерхова.

Результаты. Среди обследованных пациентов доля женщин составила 1148, мужчин – 917. По данным проведенного исследования, среди доброкачественных форм встречалась 323 случая, злокачественные

– 1742. Следует отметить, что среди злокачественных форм у пациентов с колоректальным раком встречались высокодифференцированная, умереннодифференцированная, низкодифференцированная аденокарцинома; муцинозная аденокарцинома; плоскоклеточный; нейроэндокринный рак. Наиболее преобладающая форма в 2019 и 2020 г. – высокодифференцированная аденокарцинома (2019 г. – 291 случай, 2020 г. – 260 случаев; 2021 г. – низкодифференцированная аденокарцинома (571 случай). Другие формы в 2019 году: низкодифференцированная аденокарцинома -37; умереннодифференцированная аденокарцинома – 181; Муцинозная аденокарцинома -10; Плоскоклеточный – 7; Нейроэндокринная – 2. В 2020 году: низкодифференцированная – 61; умереннодифференцированная – 111; муцинозная аденокарцинома – 15; плоскоклеточный – 4; нейроэндокринная -4. Говоря о злокачественных вариантах колоректального рака в 2021 г. - высокодифференцированная – 84; Умереннодифференцированная – 70; Муцинозная – 19; Плоскоклеточный – 11; Нейроэндокринная – 4.

Заключение. Среди колоректального рака встречаются различные гистологические структуры опухолей, которые в свою очередь в дальнейшем определяют прогноз заболеваемости пациента. Проведя анализ по частоте встречающихся доброкачественных и злокачественных форм, а также наиболее встречающихся злокачественных форм колоректального рака позволяет оценить исход развития заболеваемости.

Ключевые слова: колоректальный рак, гистологическая форма опухоли

Anna M. Bykanova¹, Vladimir V. Khvostovoy², Dmitry V. Petrochenko³, Irina V. Stanoevich⁴, U. Stanoevich⁵, Andrey V. Pirogov⁶, Yulia A. Lozovskaya⁷ (Kursk, Russia) Pathological structure of colorectal cancer in the Kursk region in dynamics in the period from 2019-2021

Address: 1 Department of Anatomy, Kursk State Medical University, Russia, 2 Kursk Oncological Research and Clinical Center. G.E. Ostroverkhova,

3FGBU "Scientific Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia

E-mail: Anna M. Bykanova1 - kolesnicova90@mail.ru, Vladimir V. Khvostovoy - xv555@rambler.ru, Dmitry V. Petrochenko - petrochenko.dima@yandex.ru, Irina V. Stanoevich- 2849143@gmail.com, U. Stanoevich, Andrey V. Pirogov, Yulia A. Lozovskaya - pirand1978@mail.ru

Annotation

Purpose of the study. To assess the pathomorphological structure of colorectal cancer in the Kursk region in dynamics in the period from 2019-2021.

Materials and methods. We studied information about 2065 patients, both benign and with malignant histological variants in colorectal cancer, which in the period from 2019-2021. were treated in the Kursk region. This information is presented based on the materials of the pathoanatomical department of the Kursk Oncological Research and Clinical Center. G.E. Ostroverkhova.

Results. Among the examined patients, the proportion of women was 1148, men - 917. According to the study, among benign forms there were 323 cases, malignant - 1742. It should be noted that among malignant forms in patients with colorectal cancer there were highly differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated adenocarcinoma; mucinous adenocarcinoma; squamous; neuroendocrine cancer. The most prevalent form in 2019 and 2020 is highly differentiated adenocarcinoma (2019 - 291 cases, 2020 - 260 cases; 2021 - poorly differentiated adenocarcinoma (571 cases). Other forms in 2019: poorly differentiated adenocarcinoma -37; moderately differentiated adenocarcinoma - 181; mucinous adenocarcinoma -10; squamous - 7; neuroendocrine - 2. In 2020: poorly differentiated - 61; moderately differentiated - 111; mucinous adenocarcinoma - 15; squamous cell - 4; neuroendocrine -4. d. - highly differentiated - 84; Moderately differentiated - 70; Mucinous - 19; Squamous - 11; Neuroendocrine - 4.

Findings. Among colorectal cancer, there are various histological structures of tumors, which in turn further determine the prognosis of the

patient. After analyzing the frequency of occurring benign and malignant forms, as well as the most common malignant forms of colorectal cancer, it is possible to assess the outcome of the development of the incidence.

Keywords: colorectal cancer, histological form of the tumor

Введение.

В современном мире колоректальный рак (КРР) – третье по распространенности злокачественное новообразование внутренних органов после рака молочной железы и рака легких.

В условиях персонифицированной медицины роль прижизненной патолого-анатомической диагностики в комплексе лечения пациентов с колоректальными карциномами значительно усложнилась. В дополнение к обычному гистологическому описанию/диагнозу специалист-патологоанатом стал отвечать за стадирование заболевания, выявление его прогностических признаков и оценку эффекта от дооперационной (неоадьювантной) и послеоперационной (адьювантной) терапии. Он также несет ответственность за точность описания гистологических признаков колоректальных карцином, определяющих показания к дополнительному иммуногистохимическому исследованию или свидетельствующих в пользу микросателлитной нестабильности, выделение тканей для молекулярно-генетического анализа и толкование результатов прогностических тестов [1, 2, 3].

Более 90% колоректальных карцином – это аденокарциномы из эпителия, выстилающего слизистую оболочку толстой кишки [4]. Среди гистологических форм колоректального рака, по классификации ВОЗ (2010) и рекомендациям CAP (version: ColonRectum 3.4.0.0), кроме аденокарцином (в т.ч. крибриформной, камедоподобной, медуллярной, микропапиллярной, муцинозной, зубчатой и перстневидноклеточной) выделяют аденосквамозный, веретенноклеточный и недифференцированный раки [5, 6,7]. Кроме того, к раку толстой кишки

причисляются нейроэндокринные карциномы (крупно- и мелкоклеточные), а также смешанный аденонейроэндокринный рак [8].

В зависимости от доли отчетливо выраженных железистых структур аденокарциномы толстой кишки, как и аденокарциномы других отделов пищеварительного тракта, по традиции делят на высоко- (grade 1), умеренно- (grade 2) и низкодифференцированные (grade 3). В ряде классификаций выделяются еще и недифференцированные аденокарциномы (grade 4) [9].

Цель исследования. Оценить патоморфологическую структуру колоректального рака в Курской области в динамике в период с 2019-2021 г.г.

Материалы и методы. Изучены сведения о 2065 больных, как с доброкачественными, так со злокачественными гистологическими вариантами при колоректальном раке, которые в период с 2019 – 2021 г.г. были пролечены на территории Курской области. Данная информация представлена по материалам патологоанатомического отделения Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е.Островерхова.

Результаты и их обсуждение. Согласно отечественной гистологической классификации различают следующие формы колоректального рака: аденокарцинома, солидный рак, слизистый (перстневидноклеточный) и скirroзный раки [10,11,12]

Распределение больных в зависимости от патоморфологической структуры представлено в таблице I.

Таблица I

Распределение больных в зависимости от патоморфологической структуры

Год	Частота	Гистологическая тип
2019	291	Высокодифференцированная
	37	Низкодифференцированная
	181	Умереннодифференцированная
	10	Муцинозная
	7	Плоскоклеточный
	2	Нейроэндокринная
	33	Доброкачественный
2020	260	Высокодифференцированная
	61	Низкодифференцированная
	111	Умереннодифференцированная
	15	Муцинозная
	4	Плоскоклеточный
	4	Нейроэндокринная
	139	Доброкачественный
2021	84	Высокодифференцированная
	571	Низкодифференцированная
	70	Умереннодифференцированная
	19	Муцинозная
	11	Плоскоклеточный
	4	Нейроэндокринная
	151	Доброкачественный
Общее кол-во	2065	

В проведенном исследовании при оценке патоморфологической структуры с 2019 по 2021 г.г. установлено, что доля женщин составила 1148; мужчин - 917. Данная частота продемонстрирована в таблице 2.

Таблица II

Частота выявления КРР в зависимости от пола

Год	Частота	Пол
2019	249	Мужской
	312	Женский
2020	248	Мужской
	346	Женский
2021	420	Мужской
	490	Женский

Наиболее распространенной гистологической формой злокачественного новообразования толстой кишки, по данным литературы, является аденокарцинома. Данные проведенного нами исследования подтверждают этот факт: продемонстрировано, что высокодифференцированная аденокарцинома встречается наиболее часто встречающимся гистологическим типом в 2019 и 2020 г.г.; в 2021 г. зарегистрировано наиболее часто низкодифференцированная аденокарцинома. Из таблицы 1, следует, что по частоте встречающихся злокачественных гистологических форм в 2019 г. на 2-м месте по частоте встречается умереннодифференцированная аденокарцинома – 181 случая; на 3-ем месте низко дифференцированная аденокарцинома 37 случая; далее муцинозная -10; плоскоклеточный – 7; нейроэндокринный -2; среди доброкачественных форм – 33 случая. Если обсуждать 2020 г. то на 2-м месте по частоте умереннодифференцированная аденокарцинома – 111 случая, далее низко дифференцированная аденокарцинома – 61 случая; муцинозная -15; плоскоклеточный – 4; нейроэндокринная -4; среди доброкачественных форм – 139 случая. В 2021 г. на 2-м месте

высокодифференцированная аденокарцинома – 84 случая; на 3-ем месте умереннодифференцированная аденокарцинома – 70 случаев; муцинозная -19; плоскоклеточный -11; нейроэндокринная – 4; среди доброкачественных форм – 151 случаев.

Выводы. Таким образом, наиболее частым гистологическим вариантом встречается аденокарцинома высокодифференцированная и низкодифференцированная, при анализе полученных материалов из патологоанатомического отделения Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е.Островерхова. Наиболее превалирует заболеваемость среди женщин.

Список литературы.

1. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова [ред.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с. Kaprin, A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2017 / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova [ed.]. – Moscow : P.A. Herzen Moscow State Research Institute, 2018. – 250 s.
2. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова [ред.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 236 с. Kaprin, A.D. The state of oncological care to the population of Russia in 2016 / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova [ed.]. – М. : P.A. Herzen Moscow State Research Institute, 2017. – 236 p.
3. Федянин, М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М.Ю. Федянин, О.А. Гладков, С.С. Гордеев [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М. : Российское общество клинической онкологии, 2017. – С. 3–36. Fedyanin, M.Yu. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid compound / M.Yu. Fedyanin, O.A. Gladkov, S.S. Gordeev [et al.] // Malignant tumors : practical recommendations for the drug

treatment of malignant tumors (RUSSCO) / edited by V.M. Moiseenko. – M. : Russian Society Clinical Oncology, 2017. – pp. 3-36.

4. Федянин, М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки / М.Ю. Федянин, О.А. Гладков, 108 С.С. Гордеев [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М. : Российское общество клинической онкологии, 2017. – С. 37–74. Fedyanin, M.Yu. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer / M.Yu. Fedyanin, O.A. Gladkov, 108 S.S. Gordeev [et al.] // Malignant tumors : practical recommendations for the drug treatment of malignant tumors (RUSSCO) / edited by V.M. Moiseenko. – M. : Russian Society of Clinical Oncology, 2017. – pp. 37-74.

5. Tang, L.H. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum / L.H. Tang, Berlin J., Branton Ph. [et al.]. – College of American Pathologists, 2016. – 28 p. – URL: www.cap.org/cancerprotocols

6. Half, E. Familial adenomatous polyposis / E. Half, D. Bercovich, P. Rozen // Orphanet. J. Rare Dis. – 2009. – Vol. 4. – P. 22.

7. WHO Classification of tumors of the digestive system / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise (eds.). – Lion : IARC Press, 2010. – 417 p

8. Патологическая анатомия: национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1264 с. Pathological anatomy: national guidelines / edited by M.A. Paltsev [et al.]. – М. : GEOTAR-Media, 2011. – 1264 p.

9. Ананьев, В.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки / В.С. Ананьев, Е.В. Артамонова, С.И. Ачкасов [и др.]. – М.: Ассоциация онкологов России, 2014. – 13 с. Ananyev, V.S. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with colon cancer / V.S. Ananyev, E.V. Artamonova, S.I.

Achkasov [et al.]. – Moscow: Association of Oncologists of Russia, 2014. – 13 p.

10. Шелыгин Ю.А. Справочник по колопроктологии. Под ред. Ю.А. Шелыгина, Л.А. Благодарного. М.: Литтерра, 2014. С. 229–67. Shelygin Yu.A. Handbook of coloproctology. Edited by Yu.A. Shelygin, L.A. Grateful. M.: Litterra, 2014. pp. 229-67.

11. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2011;22(3):93–124. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2009. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center 2011;22(3):93-124.

12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Наука, 2008. С. 351–78. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2006. Edited by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Nauka, 2008. pp. 351-78.

Гераськин Владимир А.², Гераськина Наталья В.³, Фёдоров
Михаил Е.², Гераськин Иван В.¹ (Нижний Новгород, Россия)

**Особенности гемоглобинизации у пациентов периода
новорожденности**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/06>

Адрес: ¹- ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», врач – ординатор; ²- ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии; ³- ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», врач – неонатолог.

Электронная почта: ivan_geraskin19@mail.ru

Аннотация.

Цель. Определение динамики изменений фракций гемоглобинов крови при патологии в периоде новорожденности и первые месяцы жизни.

Материалы и методы. Исследования выполнены анализатором газов крови и оксиметрии «Radiometer ABL 800 basic», учтены данные клинических обследований 204 пациентов при лечении в отделениях неонатального профиля. Проведен анализ 635 показателей гемоглобинов крови.

Результаты. Параметры динамики и механизмы регуляции формирования эритроцитов и их гемоглобинизации исследовались при анализе клинических данных динамики фракций гемоглобина у новорожденных детей с различными степенями недоношенности. Полученные данные позволяют утверждать, что: высокий уровень фетального гемоглобина в перинатальном периоде сопровождается низкой скоростью снижения исследуемого показателя, длительно сохраняется депо гемоглобина FНbF с высоким сродством к кислороду. Данные проведенных обследований показали, что в перинатальном периоде (до 28 сут. жизни) регистрируется отчетливая тенденция к

снижению гемоглобина плода во всех 5 исследуемых группах доношенных и недоношенных детей. Причем скорость и амплитуда изменений HbF различна в каждой группе пациентов.

Определяемая в процессе обследований частота регистрации метгемоглобинемии крови у пациентов перинатального периода сохраняла тенденцию к возрастанию по мере увеличения сроков гестации. Превышение физиологического уровня метгемоглобина приводит к частичной инактивации кислородной емкости гемоглобина и кислородно-транспортной функции.

Заключение. У новорожденного для, оптимизации доставки кислорода, более значимы такие показатели, как концентрация гемоглобина, уровни фракций гемоглобина, объем циркулирующей крови. Определяющим моментом доставки кислорода в организме новорожденного, являются не только абсолютные величины перечисленных параметров, но и их направленность, скорость, соотношение. Чем более выражена недоношенность ребенка, и меньше постнатальный возраст, тем выражение динамика изменений гемоглобина и его фракций - соответственно транспорт и доставка кислорода.

Нестабильность, динамичность уровня FHbF в перинатальном периоде – позволяет сформировать комплекс адаптационных и компенсаторных реакций на формирование гипоксии у новорожденных.

Ключевые слова: гемоглобин, новорожденные, фетальный, неонатология, метгемоглобин

**Ivan V. Geraskin¹, Vladimir A. Geraskin², Natalia V. Geraskina³,
Mikhail E. Fedorov² (Nizhniy Novgorod, Russia)**

Features of hemoglobinization in neonatal patients

¹- Volga Research Medical University, resident doctor; ² - Volga Research Medical University, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology; ³- GBUZ NO "Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital", neonatologist.

E-mail: ivan_geraskin19@mail.ru

Abstract. The aim is to determine the dynamics of changes in blood hemoglobin fractions in pathology during the newborn period and the first months of life.

Materials and methods - The studies were performed by the blood gas and oximetry analyzer "Radiometer ABL 800 basic", data from clinical examinations of 204 patients during treatment in neonatal departments were taken into account. The analysis of 635 indicators of blood hemoglobins was carried out.

Results - The parameters of dynamics and mechanisms of regulation of erythrocyte formation and their hemoglobinization were studied by analyzing clinical data on the dynamics of hemoglobin fractions in newborns with various degrees of prematurity. The data obtained allow us to assert that: a high level of fetal hemoglobin in the perinatal period is accompanied by a low rate of decrease in the studied indicator, a depot of hemoglobin FHbF with a high affinity for oxygen remains for a long time. The data of the conducted surveys showed that in the perinatal period (up to 28 days. there is a distinct tendency to decrease fetal hemoglobin in all 5 studied groups of full-term and premature infants. Moreover, the rate and amplitude of HbF changes are different in each group of patients.

The frequency of registration of blood methemoglobinemia determined in the course of examinations in perinatal patients continued to increase with increasing gestation periods. Excess of the physiological level of methemoglobin leads to partial inactivation of the oxygen capacity of hemoglobin and oxygen transport function.

Conclusion. In a newborn, such indicators as hemoglobin concentration, hemoglobin fraction levels, and circulating blood volume are more significant for optimizing oxygen delivery. The determining moment of oxygen delivery in the newborn's body is not only the absolute values of the listed parameters, but also their orientation, speed, ratio. The more pronounced the prematurity of the child,

and the lower the postnatal age, the more pronounced the dynamics of changes in hemoglobin and its fractions - respectively, the transport and delivery of oxygen.

Instability, dynamism of the FHbF level in the perinatal period – allows us to form a complex of adaptive and compensatory reactions to the formation of hypoxia in newborns.

Keywords: hemoglobin, newborns, fetal, neonatology, methemoglobin

Введение. Гемоглобин плода наиболее качественно осуществляет доставку кислорода тканям в условиях низких параметров оксигенации при плацентарном газообмене. После рождения ситуация с доставкой кислорода к тканям претерпевает значительные изменения, так как именно в перинатальный период развития происходит быстрое изменение спектра гемоглобинов крови. Фетальный гемоглобин, замещается на гемоглобин взрослого типа HbA₂, достигая к шестому месяцу жизни минимальных значений. У детей, в период новорожденности, преобладает фетальный гемоглобин HbF, уровень которого в организме ребенка при рождении составляет 70%-95% в структуре общего гемоглобина. Информация о динамике количественных и качественных изменений компонентов гемоглобина крови у пациентов перинатального периода, образовании новых конфигураций кислородной емкости крови крайне редко встречается в доступной медицинской литературе – что определяет необходимость дальнейшего накопления и развития научных данных.

Цель. Определение динамики изменений фракций гемоглобинов крови при патологии в периоде новорожденности и первые месяцы жизни.

Материалы и методы. Учтены данные клинических обследований 204 пациентов при лечении в отделениях неонатального профиля. Проведен анализ 635 показателей гемоглобинов крови. Все данные получены при проведении лечебно-диагностического процесса и изучении показателей историй болезней на базе кафедры анестезиологии,

реанимации и трансфузиологии, в отделениях неонатологического профиля.

Таблица I. Распределение результатов по критериям возраста и количеству обследований.

Возраст	Количество больных	Количество обследований
Новорожденные	204	552
от 28 сут - до 1 года	14	49
возраст от 1 года - до 18 лет	13	34
Всего	231	635

Исследования выполнены анализатором газов крови и оксиметрии «Radiometer ABL 800 basic». Изучены и систематизированы показатели:

концентрация общего гемоглобина – сtHb,

отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода – pH, парциальное давление кислорода при 50% насыщении крови - p50;

Фракции:

HbA – гемоглобина взрослого,

FCOHb – карбоксигемоглобина,

FiO₂ - кислорода во вдыхаемой газовой смеси,

FHHb – восстановленного гемоглобина,

FmetHb – метгемоглобина,

FO₂Hb - оксигемоглобина,

FHbF – фетального гемоглобина.

Количественная группировка обследованных пациентов с учетом недоношенности:

д – доношенные (n-131).

Недоношенные новорожденные:

н1- с весом, соответствующим сроку гестации (n-35),

н2 - с низкой массой тела (n-16),

н3 - с очень низкой массой тела (n-9),

н4 - с экстремально низкой массой тела (n-13).

Систематизация проведенных исследований осуществлялась с учетом нозологических форм (МКБ№10) международной классификации болезней: всего: n=635 (P00-P96) состояния, возникающие в перинатальном периоде - n=467, (Q00-Q99) врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения -n= 92, иные формы заболеваний - 76.

Систематизация данных проведена в зависимости от степени тяжести заболеваний. В основе показателя тяжести состояния заложена выраженность гипоксии и объем врачебного вмешательства для формирования стабилизации патологического процесса. Первая степень тяжести (1 ст.) необходимости в дотации кислорода нет, вторая степень тяжести (2 ст.) необходима оксигенотерапия; третья степень тяжести (3 ст.) потребность в проведении искусственной вентиляции легких.

Обработка данных проводилась операционной системой Microsoft Windows 10, с использованием пакета программы MS Excel «Анализ данных». Осуществлялись: сбор первичных данных об изучаемом объекте, их сводка и группировка на однородные группы по одному или нескольким признакам, вычисление абсолютных и относительных величин и интерпретация обобщающих статистических показателей: среднее значение (M), стандартная ошибка среднего (m). По значениям критерия Стьюдента оценивали достоверность различия показателей. При статистическом анализе - критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался $< 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Улучшение качества неонатальной медицинской помощи, ранняя диагностика патологии и своевременное эффективное лечение повысили выживаемость недоношенных детей и

детей с экстремально-низкой массой тела, позволили улучшить прогноз заболеваний. Тяжесть неонатальных заболеваний, сложность и продолжительность их развития, гемическая и циркуляторная гипоксия, определяли необходимость диагностики и изучения особенностей процессов патологии первых месяцев жизни ребенка [1-2].

Перинатальный период сопровождается интенсивным разрушением элементов крови. На протяжении одних суток жизни разрушение эритроцитов достигает уровня 1,4% от их общего числа. Ежесекундно при физиологических состояниях в ретикулоэндотелиальной ткани разрушается до 10 млн эритроцитов. Аналогичное количество эритроцитов, восполняющее гемолиз, поступает в кровяное русло из кроветворных органов и мест депонирования [3].

Параметры динамики и механизмы регуляции формирования эритроцитов и их гемоглобинизации исследовались при анализе клинических данных динамики фракций гемоглобина у новорожденных детей с различными степенями недоношенности.

Процесс эритропоэза формирует не только количественное восполнение утраченных эритроцитов, но и определяет новую качественную структуру уникальных по составу гемоглобинов крови. В отличие от взрослых, в организме ребенка при рождении, гемоглобин плода (HbF) составляет до 95% от общего гемоглобина. В условиях плацентарного газообмена, свойственного для организма плода HbF, состоящий из альфа - и гамма-цепей, идеально осуществляет доставку кислорода тканям. С момента рождения происходит переход с плацентарного типа газообмена на легочный, повышается парциальное давление кислорода (P_{aO_2}), изменяются условия доставки кислорода к тканям. В перинатальном периоде уровень HbF у новорожденного, в отличие от взрослого, нестабилен и динамично снижается до шестого месяца жизни. (Таб. 2). В то же время в крови формируется увеличение гемоглобина взрослого типа (HbA). В норме гемоглобин F, в небольшом количестве до 0,2-1% определяется и у взрослых: [3-5]

Согласно полученным результатам анализа данных клинических обследований - у 88,3% пациентов имелись заболевания перинатального периода и врожденные аномалии развития. Новорожденные с различными степенями недоношенности составили 86,9% от числа всех обследованных пациентов (Таб. I).

Данные проведенных обследований показали, что в перинатальном периоде (до 28 сут. жизни) регистрируется отчетливая тенденция к снижению гемоглобина плода во всех 5 исследуемых группах доношенных и недоношенных детей. Причем скорость и амплитуда изменений HbF различна в каждой группе. (Таб. II).

Определение показателей FHbF в группе с недоношенностью n2; n3; n4 с возраста 2-7 сут. жизни зависело от сроков перевода пациентов из родильных отделений на следующий этап клинической базы и, соответственно, доступности метода обследования. Уменьшение интервала наблюдения в перинатальном периоде зарегистрировано в группах новорожденных с очень низкой массой тела и с экстремально низкой массой тела и зависело от времени маршрутизации.

К окончанию перинатального периода в группе доношенных детей снижение показателя FHbF достигало 10%; в группе недоношенных детей 1 – снижение FHbF - 35,5%; в группе недоношенных детей 2 снижение FHbF -46,7%; в группе недоношенных детей 3 – снижение FHbF - 43%; в группе недоношенных детей 4 – снижение FHbF - 21,5% (расчет по отношению к исходным величинам FHbF при поступлении). Зафиксированная устойчивая тенденция динамики гемоглобинов FHbF определялась влиянием недоношенности, незрелости, сроков гестации.

В продолжении фетального периода выявлена зависимость корреляции показателей снижения значений общего гемоглобина крови с 14,4 (g/dl) до 11,1 (g/dl) и структурных гемоглобинов: FHbF и MetHb n=501, (p <0,05). Сохранение внутриклеточных структурных параметров или эритроцитарных индексов, на фоне изменении количества эритроцитов и гемоглобина более характерно для процессов гемолиза эритроцитов крови, чем для патологии гемоглобинизации эритроцитов и гемопоэза [6].

Таблица II

Уровень FНbF% в зависимости от величины недоношенности

Сутки жизни	1	2	3	4-7	8-14	15-21	22-28	2 9-60
доношенные	78,33	85,83	75,8	75,97	71,2	70,17	68,33	31
недоношенность 1	85	72	78	85,67	79,63	88	49,5	
недоношенность 2		92	89	80,29	76,33	74	45,33	51
недоношенность 3			89	91		65	46	
недоношенность 4				88	75,1	56,33	66,5	42,63

В периоде новорожденности определялся высокий уровень фетального гемоглобина по сравнению с уровнем FНbF у взрослых (норма FНbF взрослых - 1,5%). По достижению возраста - 28 суток жизни фетальный гемоглобин у новорожденных превышал в 30-45 раз уровень FНbF взрослых. Диапазон выраженности колебаний показателей FНbF зависел от степеней недоношенности.

Полученные данные позволяют утверждать, что: высокий уровень фетального гемоглобина в перинатальном периоде сопровождается низкой скоростью снижения показателя, длительно сохраняется депо гемоглобина FНbF с высоким сродством к кислороду. При гипоксии, тканевом ацидозе данный тип гемоглобина позволяет осуществить доставку и активное высвобождение кислорода в ткани с более выраженным уровнем ацидоза. Данное свойство фетального гемоглобина FНbF обусловлено смещением кривой диссоциации влево сравнительно с гемоглобином взрослого [7-8].

По прошествии первого полугодия жизни уровень FНbF с 95% при рождении снижается до 0-2% и соответствует уровню фетального гемоглобина у взрослого человека [9].

В результате анализа полученных данных у пациентов перинатального периода n=579, установлено, что уровни метгемоглобина

(MetHb) превышали физиологические показатели в 22,3% проведенных исследований и в 33,9% исследований у пациентов старших возрастов (Рис. 1). Метгемоглобин является естественным окисленным метаболитом гемоглобина крови и его физиологический уровень составляет 1–2% от уровня общего гемоглобина [10].

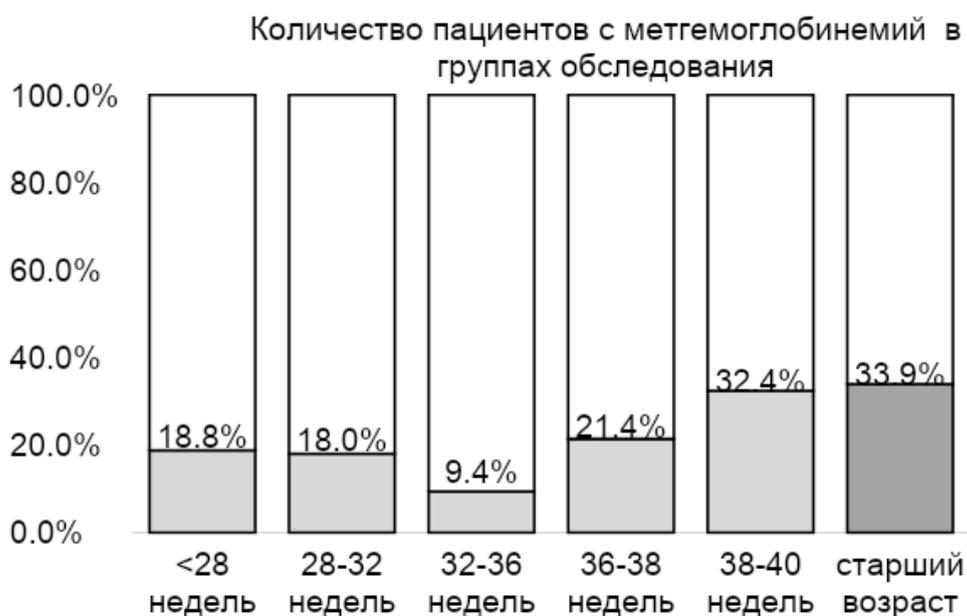


Рисунок 1. Количество пациентов перинатального периода (%) у которых регистрировалась метгемоглобинемия (> 1,5–2%), n=579. Группы обследований с учетом сроков гестации.

Определяемая в процессе обследований частота регистрации метгемоглобинемии крови у пациентов перинатального периода сохраняла тенденцию к возрастанию по мере увеличения сроков гестации – с 18% при 28 неделе гестации до 32,4% при 38 – 40 неделе гестации. (Рис.1). Содержание в крови более 1,5–2% метгемоглобина, приводит к частичной инактивации кислородной емкости гемоглобина (КЕГ), кислородно-транспортной функции. Метгемоглобинемия формируется при окислении Fe²⁺ до Fe³⁺, образующийся метгемоглобин не способен высвобождать кислород, что обуславливает нарушение доставки кислорода в ткани [11-13].

Считаем, что данный механизм, реализующийся в перинатальном периоде, при адаптации перехода от плацентарного к легочному типу газообмена может иметь защитно-приспособительное значение, так как способствует снижению повреждения тканей избытком кислорода крови при гипероксии [14-16].

Заключение. У новорожденного для, оптимизации доставки кислорода, более значимы такие показатели, как концентрация гемоглобина, уровни фракций гемоглобина, объем циркулирующей крови. Определяющим моментом доставки кислорода в организме новорожденного, являются не только абсолютные величины перечисленных параметров, но и их направленность, скорость, соотношение. Чем более выражена недоношенность ребенка, и меньше постнатальный возраст, тем выражена динамика изменений гемоглобина и его фракций - соответственно транспорт и доставка кислорода.

Нестабильность, динамичность уровня FНbF в перинатальном периоде – позволяет сформировать комплекс адаптационных и компенсаторных реакций на формирование гипоксии у новорожденных.

Точные регуляторные триггеры количественных и качественных изменений гемоглобинов крови и - как следствие, кислородная емкость гемоглобинов при гипоксии и гипероксии в первые месяцы жизни, их клиническая значимость плохо изучены, что определяет необходимость дальнейших комплексных исследований.

Список литературы

1) Анурьев АМ, Горбачев ВИ. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у недоношенных новорожденных. Журнал Неврологии Психиатр Им С.С. Корсакова. 2019;119(8. Вып. 2):63-69. doi: 10.17116/jnevro201911908263. PMID: 31825364. АнурьевА М, Горбачев В И. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у недоношенных новорожденных. Журнал Неврологии Психиатрии Им С.С. Корсакова. 2019;119(8. Вып. 2):63-69. doi: 10.17116/jnevro201911908263.

Идентификационный номер: 31825364.

2) Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней. М.: Медицина,; 246 с. (1985) MazurinAV, Vorontsov IM. Propedeutics of childhood diseases. Russian Moscow: Medicine,; 246 p. (1985).

3) Rachel H., Isabeau W., Graham B. The World Federation of Societies of Anaesthesiologists, International Anesthesia Research Society, and Anesthesia & Analgesia: a shared global vision 21 Portland Place, London, W1B 1PY, United Kingdom. (2017)

4) Недашковский Э. В., Александрович Ю. С., Кузьков В. В. Интенсивная терапия и анестезия у детей. С. 463 г. Архангельск, Троицкий проспект, 51, Северный государственный медицинский Университет (2017). Nedashkovsky E. V., Aleksandrovich Yu. S., Kuzkov V. V. Intensive therapy and anesthesia in children. p. 463 Arkhangelsk, Troitskiy Prospekt, 51, Northern State Medical University (2017)

5) Singer D. Surviving the Lack: Natural Adaptations in Newborns. Z Geburtshilfe Neonatol. 225(3):203-215. doi: 10.1055/a-1019-6007. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33285584 German (2021)

6) Гераськин В.А., Потемина Т.Е., Гераськин И.В., Комлев Д.Ю. Патофизиологическое обоснование общности неонатальных факторов патогенеза гемолитической анемии и воспаления. Саратовский научно-медицинский журнал; 15 (2): 372-376. (2019). Geraskin V.A., Potemina T.E., Geraskin I.V., Komlev D.Yu. Pathophysiological substantiation of the commonality of neonatal factors in the pathogenesis of hemolytic anemia and inflammation. Saratov Scientific and Medical Journal; 15 (2): 372-376. (2019)

7) Belcher JD, Chen C, Nguyen J, et al. Haptoglobin and hemopexin inhibit vasoocclusion and inflammation in murine sickle cell disease: Role of heme oxygenase-1 induction. (2018)

8) Pritišanac E., Urlesberger B., Schwabberger B., Pichler G., Accuracy of Pulse Oximetry in the Presence of Fetal Hemoglobin-A Systematic Review April Children 8(5):361 DOI:10.3390/children8050361 (2021)

9) Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови / Дж. Ф. Шиффман; Пер. с англ. Н. Б. Серебряная, В. И. Соловьев. - М.: «Издательский дом БИНОМ», - 448 с (2019). Shiffman, F. J. Pathophysiology of blood / J. F. Shiffman; Translated from English by N. B. Serebryanaya, V. I. Solovyov. - М.: "BINOM Publishing House", - 448 p (2019)

10) Chegondi M, Ten I, Totapally B. Dapsone-induced methemoglobinemia in a child with end-stage renal disease: a brief review. Cureus.;10(4): e2513. doi: 10.7759/cureus.2513. (2018)

11) Denshaw-Burke M, DelGiacco E, Curran AL, et al. Methemoglobinemia: practice essentials, background, pathophysiology. (2017)

12) Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a casereport. J Med Case Rep.; 2:16. doi: 10.1186/1752-1947-2-16. (2008)

13) Gay HC, Amaral AP. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. Drug Saf Case Rep; 5(1):15. doi: 10.1007/s40800-018-0081 (2018)

14) Physiol. C. Effects of Perinatal Hyperoxia on Breathing. Ryan W Bavis 1 Affiliations expand PMID: 32163205 DOI: 10.1002/cphy.c190023 (2020)

15) Perinatol S. The role of hyperoxia in the pathogenesis of experimental BPD Apr;37(2):69-78. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.002. (2013)

16) Buczynski B.W., Maduekwe E.T., Michael A O'Reilly Affiliations expand PMID: 23582960 PMCID: PMC3627182 DOI: 10.1053/j.semperi. (2013)

Глушкова Татьяна Г., Титова Ирина В., Шумихина Галина В.,
Корепанова Юлия Б., Осетрова Анастасия Ю. (Ижевск, Россия)

Опыт использования гибридной формы обучения на кафедре
гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Ижевская
государственная медицинская академия»

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/07>

Адрес: Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, Ижевская
государственная медицинская академия,

Электронная почта: Татьяна Г.Глушкова – glutg@mail.ru *; Ирина
В.Титова – thymus2007@yandex.ru; Галина В.Шумихина -
histolog@igma.udm.ru; Юлия Б. Корепанова – kybizh@gmail.com; Анастасия
Ю.Осетрова – _osetrova@yandex.ru .

Аннотация: растущий объем информации и требования современной жизни диктуют необходимость использования новых методов и подходов в обучении. В последнее время неизбежно увеличилась роль дистанционного обучения с применением электронных технологий. В практикоориентированных дисциплинах возможно использование только гибридного варианта обучения.

Методы: анкетирование студентов 1, 2 курсов и преподавателей.

Результаты: анализ анкет показал наличие как положительных, так и отрицательных сторон внедряемых новых методов с использованием электронных технологий.

Заключение: требуется длительная работа с целью повышения эффективности результатов образовательного процесса и нахождения оптимального соотношения традиционных и инновационных методов преподавания.

Ключевые слова: дистанционная форма обучения, анкетирование, эффективность.

Tatyana G.Glushkova, Irina V.Titova, Galina V.Sumichina, Julia B. Korepanova, Anastasia Y. Osetrova (Izhevsk, Russia) Experience of using a hybrid form of education at the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Izhevsk State Medical Academy

Address: Department of Histology, Embryology and Cytology of the Izhevsk State Medical Academy,

Email: Tatyana G.Glushkova – glutg@mail.ru *;

Abstract Background: The growing volume of information and the demands of modern life dictate the need to use new methods and approaches in teaching. The role of distance learning has inevitably increased recently. In practice-oriented disciplines, it is possible to use only a hybrid training option.

Methods: survey of 1st, 2nd years students and teachers.

Results: the analysis of the questionnaires showed the presence of both positive and negative sides of the new methods being introduced using electronic technologies.

Conclusion: long-term work is required in order to increase the effectiveness of the results of the educational process and to find the optimal ratio of traditional and innovative teaching methods.

Key words: distant education, questionnaire, efficiency.

Врач – профессия, относящаяся к типу человек-человек и требует не только особых личностных качеств от специалиста: высокий интеллектуальный потенциал, ответственность, коммуникабельность, внимательность, готовность помочь, уравновешенность, организованность, объективность, но и огромного багажа знаний, умений и навыков. Только при личном взаимодействии преподавателя и студента, желающего стать профессионалом возможно рассмотреть наличие требуемых качеств будущего врача и тем более сформировать у него практические навыки. Несмотря на то, что в системе российского образования все чаще стали обращать внимание на дистанционное обучение еще в начале 90-х годов прошлого столетия (1), в 1995 году

была принята Концепция о создании и развитии единой системы дистанционного образования в России, а в 2012 году возможность реализации образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий была закреплена в Законе об образовании Российской Федерации (ст. 16), дистанционному образованию в медицинских вузах уделялось мало внимания (2), поскольку такая форма ассоциировалась с заочным обучением. Однако растущий объем информации и требования современной жизни диктуют необходимость использования новых методов и подходов в обучении. Необходимость продолжения качественного обучения в период пандемии буквально заставило профессорско-преподавательский состав обратиться к дистанционным формам образования массово. При том, что увеличение роли дистанционного обучения стало неизбежностью и имеет существенные недостатки (один из главных, на наш взгляд – это низкая способность к самоорганизации студентов, особенно младших курсов), несомненно, есть и положительные моменты. После завершения тотального дистанционного обучения коллектив кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО ИГМА создал гибридный вариант обучения предмета, так как гистология, эмбриология и цитология относятся к дисциплинам, где невозможно полное замещение обучения на дистанционную форму в силу специфики предмета и его практикоориентированности. В очном варианте сохранились лабораторные занятия, на которых отрабатываются навыки работы с микроскопом и микропрепаратами, умения и навыки диагностики микропрепаратов и электроннограмм; навыки работы с наглядными материалами, для восприятия которых требуется не только визуальная, но и тактильная чувствительность (влажные макропрепараты, объемные модели органов). Также в личном контакте проводятся профильные (например, по теме «Органы ротовой полости» для студентов стоматологического факультета) и проблемные лекции по дисциплине. Дистанционное обучение осуществляется на базе системы управления курсами (электронное обучение) MOODLE, дающей многочисленные

возможности взаимодействия между студентом и преподавателем. В MOODLE выкладываются все занятия лекционного курса, в том числе и прочитанные очно. Лекционный материал сопровождается обширным и разнообразным наглядным материалом и остается доступным для студента на протяжении всего периода обучения. MOODLE активно используется для самостоятельного обучения студентов и проверки знаний в виде тестовых заданий. Коллективом кафедры создан банк тестовых заданий, включающий более 1000 вопросов разных уровней сложности. У студентов есть возможность посмотреть правильные ответы и комментарии к ним при подготовительном, обучающем тестировании, при контрольном - вопросы случайно комбинируются, а время на ответ ограничено. Такая форма контроля используется для оценки знаний по разделам дисциплины (их всего 6 за курс) и некоторых практических навыков. Например, диагностика микропрепарата с фотографии его фрагмента или диагностика электроннограмм. Банк заданий для проверки практических навыков включает фотографии с 75 микропрепаратов и 100 электроннограмм с вопросами к ним. Обучающая платформа является еще и одним из мест общения преподавателей со студентами практически в круглосуточном режиме. Кроме MOODLE кафедра использует систему видео-конференц связи ZOOM для проведения групповых и индивидуальных консультаций (текущих и предэкзаменационных). Гибридная форма обучения используется на кафедре уже в течение двух лет, что позволяет делать определенные выводы об эффективности такого обучения.

Цель: оценить уровень удовлетворенности гибридным обучением на кафедре студентами и преподавателями; оценить эффективность совмещенного (очного и дистанционного) образовательного процесса.

Материалы и методы. Анонимное добровольное анкетирование студентов 1-2 курсов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов (всего 300) и преподавателей кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии (всего 8); анализ результатов анкетирования. Анкета включала 25 вопросов, касающихся проблем, с которыми

столкнулись студенты и преподаватели при переходе на дистанционное обучение; удовлетворенности образовательным процессом, организованном на кафедре; а также предложения по улучшению качества обучения.

Результаты и их обсуждение. Первая задача, которая встает перед участниками образовательного процесса при использовании электронных форм обучения – это техническое оснащение. Если преподаватели имеют возможность использовать технические средства Академии на рабочем месте, то большинству студентов приходится самостоятельно решать поставленную задачу (часть студентов имеет возможность использовать технику в компьютерных классах, организованных и оснащенных Академией). Результаты анкетирования показали, что 97% студентов, участвовавших в исследовании имеет техническое оснащение, необходимое для дистанционного обучения и лишь 56% из них не сталкивались с проблемами качественного получения информации посредством техники (невозможность подключиться, сбои в работе сети Интернет и др). При работе с электронной образовательной платформой студенты отмечают большие преимущества в виде независимости от расписания и местонахождения; возможности работать с материалами в любое удобное время и с любой из тем дисциплины. Это значительно упрощает работу преподавателя, позволяя возвращать студента к темам, пропущенных или неувоенных занятий. Для студента это дает возможность работать в той скорости, в которой ему комфортно исходя из его психофизиологических особенностей. Одной из проблем, с которой столкнулись студенты (многие осознают ее) – это низкая способность к самоорганизации. Студенты отмечают, что находясь в расписании, они обязаны быть на очном занятии, что их дисциплинирует и удерживает в определенном ритме учебной деятельности. При активном включении в учебный процесс методов электронного образования (а это главным образом, самостоятельная работа студента) у некоторых студентов возникло ощущение внеочередных каникул и необязательности выполнения заданий по предмету (30 % опрошенных). Со стороны

преподавателей требуется больше времени для контроля студентов этой группы, сопровождения их при работе с электронными материалами. Практически 100% студентов и преподавателей отметили как положительный момент переход на дистанционную форму лекций и консультаций. Несомненно, взаимодействие через экран гаджета сильно обедняет эмоциональную сторону общения студента и преподавателя, но позволяет значительно расширить аудиторию, не завися от вместимости лекционных залов, проводить групповые и даже индивидуальные беседы без потери времени на транспорт. Студент имеет возможность пересматривать записи лекций и консультаций, самостоятельно изучая материал после проведенного преподавателем занятия. Главной задачей для преподавателя при этом является контроль присутствия студента и вовлеченности в учебный процесс. Для этого после каждой лекции студенту предлагается решить тестовые задания, по прослушанному материалу. Положительный результат свидетельствует о проработке студентом материала лекции и удовлетворительном его усвоении. Существенным отрицательным моментом включения электронных методов в обучения для преподавателя является значительное увеличение времени на методическое обеспечение и сопровождение образовательного процесса.

Кафедра имеет результаты текущего промежуточного контроля в условиях гибридного образования. Этот небольшой опыт показывает снижение уровня знаний у студентов, особенно это касается способности связывать информацию различных разделов дисциплины. Однако, наблюдается увеличение уровня практических умений и навыков, требуемых современным ФГОС по дисциплине гистология, эмбриология и цитология.

Заключение: Формы и методы учебного процесса должны изменяться исходя особенностей современного студента, достижений научно-технологического процесса и требований времени. Безусловно, требуется постоянная работа над повышением эффективности используемых в преподавании методов и подходов. Таким образом,

сейчас уникальный период для системы образования, так как идет накопление колоссального опыта, методических материалов по организации дистанционного обучения.

Следует отметить, что существенно была бы облегчена работа преподавателя при осуществлении дистанционного обучения, если бы была создана и корректно функционировала единая образовательная платформа, связывающая не только кафедры одного вуза, но и позволяющая. На такой платформе можно было бы быстро и эффективно обмениваться мнениями о новых методах и подходах, внедряемых в вузах, а студентам иметь единый банк материалов для получения знаний и отработки умений и навыков.

Список литературы:

1. Кревский И.Г. Информационно-образовательная среда открытого образования и развитие дистанционного обучения // «Высшее образование сегодня». 2003. -№8. Krevsky I.G. Information and educational environment of open education and development of distance learning // "Higher education today". 2003. -№8.

2. Карпов А. С. Дистанционные образовательные технологии. Планирование и организация учебного процесса: учебнометодическое пособие / А. С. Карпов. — Саратов: Вузовское образование. 2015. Karpov A. S. Distance educational technologies. Planning and organization of the educational process: an educational and methodical manual / A. S. Karpov. — Saratov: University education. 2015.

Гурко Татьяна С. (Тамбов, Россия)

Система комплимента крови у пациентов с синдромом падений и постуральными нарушениями

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/08>

Адрес: Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова», Россия

Электронная почта: vitalaxen@mail.ru

Аннотация: Синдром падений часто встречается у пациентов, имеющих постуральные нарушения статического и динамического характера. Однако при оценке постуральных нарушений у пациентов с синдромом падений рассматривается, как правило состояние мышечного аппарата, но неизученными остаются нарушения в системе комплимента крови.

Методы: Исследование включало 62 пациента 60-74 лет с синдромом падений и постуральными нарушениями при глаукоме. Диагноз глаукомы устанавливался в соответствии «Национальным руководством по глаукоме». Синдром падений выявлялся по данным анализа официальной медицинской документации за последний год (2021 г.), а постуральные нарушения – стабилметрическим комплексом. Компоненты системы комплемента крови изучены иммуноферментным анализом. Контролем служили 49 пациентов 60-74 лет с отсутствием падений и постуральных нарушений.

Результаты: Выделение ведущих компонентов системы комплемента в развитии синдрома падений и постуральных нарушений при глаукоме в пожилом возрасте посредством процедуры расчета отношения шансов показало, что потенциально высокий риск развития глаукомы ассоциирован с C_{3a} – компонентной системы комплемента. Высокая величина отношения шансов для формирования синдрома падений среди исследованных компонентов системы комплемента установлена для C_{5a} – компоненты, повышение которой в сыворотке крови

свыше $6,8 \pm 0,4$ нг/мл увеличивает риск данной патологии в 3,845 раз с достоверным доверительным интервалом. Высоким риском в развитии постуральных нарушений при синдроме падений в пожилом возрасте обладает также фактор Н, увеличение которого в сыворотке крови более $262,3 \pm 5,0$ мкг/мл повышает риск развития синдрома падений в 3,574 раза. Отношение шансов для других компонентов системы комплемента крови имеет меньшие величины, чем для ранее рассмотренных, что объективно свидетельствует о меньшей вероятности развития глаукомы в пожилом возрасте при соответствующих изменениях их содержания в сыворотке крови.

Заключение. Особенности системы комплемента крови у пожилых пациентов с синдромом падений и постуральными нарушениями при глаукоме являются существенное увеличение С3а – компоненты, С5а – компоненты и фактора Н, а также статистически значимое снижение С1 – инг. компоненты. Ведущими компонентами системы комплемента крови, определяющими высокий риск развития синдрома падений в пожилом возрасте, выступают С3а – компонента, фактор Н и С5а – компонента.

Ключевые слова: система комплемента, синдром падений, постуральные нарушения

Tatyana S. Gurko (Tambov, Russia) Blood complement system in patients with falls syndrome and postural disorders

Address: S.N. Fedorov National Medical Research Center “Eye Microsurgery”, Tambov, Russia

Email: vitalaxen@mail.ru

Abstract Background: The syndrome of falls is often found in patients with postural disorders of a static and dynamic nature. However, when assessing postural disorders in patients with falls syndrome, the condition of the muscular apparatus is usually considered, but violations in the blood complement system remain unexplored.

Methods: The study included 62 patients aged 60-74 with falls syndrome and postural disorders in glaucoma. The diagnosis of glaucoma was established in accordance with the "National Glaucoma Guidelines". The syndrome of falls was detected according to the analysis of official medical documentation for the last year (2021), and a stabilometric complex detected postural disorders. The components of the blood complement system were studied by enzyme immunoassay. The control consisted of 49 patients aged 60-74 years with no falls and postural disorders.

Results: The identification of the leading components of the complement system in the development of the syndrome of falls and postural disorders in glaucoma in old age through the procedure of calculating the odds ratio showed that a potentially high risk of developing glaucoma is associated with the C3a component of the complement system. A high value of the odds ratio for the formation of the syndrome of falls among the studied components of the complement system was established for the C5a component, an increase in which in blood serum over 6.8 ± 0.4 ng/ml increases the risk of this pathology by 3,845 times with a reliable confidence interval. Factor H also has a high risk in the development of postural disorders in falls syndrome in old age, an increase of which in serum more than 262.3 ± 5.0 micrograms / ml increases the risk of falls syndrome by 3.574 times. The odds ratio for other components of the blood complement system has smaller values than for those previously considered, which objectively indicates a lower probability of developing glaucoma in old age with corresponding changes in their content in blood serum.

Conclusion: The features of the blood complement system in elderly patients with falls syndrome and postural disorders in glaucoma are a significant increase in C3a components, C5a components and factor H, as well as a statistically significant decrease in C1 – ing components. The leading components of the blood complement system that determine the high risk of falls syndrome in old age are the C3a component, factor H and C5a component.

Key words: complement system, falling syndrome, postural disorders

Синдром падений часто встречается у пациентов, имеющих постуральные нарушения статического и динамического характера. Однако при оценке постуральных нарушений у пациентов с синдромом падений рассматривается, как правило состояние мышечного аппарата, но неизученными остаются нарушения в системе комплимента крови (Фабрикантов О.Л. и др., 2021).

Цель исследования – изучение содержания компонентов системы комплимента крови у пациентов 60-74 лет с синдромом падений и постуральными нарушениями.

Исследование включало 62 пациента 60-74 лет с синдромом падений и постуральными нарушениями при глаукоме. Диагноз глаукомы устанавливался в соответствии «Национальным руководством по глаукоме» (Агарков Н.М. и др., 2019). Синдром падений выявлялся по данным анализа официальной медицинской документации за последний год (2021 г.), а постуральные нарушения – стабилметрическим комплексом. Компоненты системы комплемента крови изучены иммуноферментным анализом. Контролем служили 49 пациентов 60-74 лет с отсутствием падений и постуральных нарушений.

Среди пациентов 60-74 лет, страдающих синдромом падений и постуральными нарушениями при глаукоме, содержание большинства компонентов системы комплемента в сыворотке крови было статистически значимо повышено по сравнению с пожилыми пациентами без синдрома падений и постуральных нарушений, за исключением C5 – компоненты системы комплемента, уровень которой имел тенденцию к повышению, но не достиг достоверной разницы.

Обращает внимание наиболее существенное увеличение концентрации C_{3a} – компоненты системы комплемента у пациентов с синдромом падений, превышающее содержание в контрольной группе по данному показателю в 3,4 раза. Развитие постуральных нарушений при синдроме падений в пожилом возрасте сопровождается также значительным увеличением в сыворотке крови C_{5a} – компоненты системы комплемента и фактора Н. По сравнению с вышеназванными

компонентами системы комплемента среди пациентов пожилого возраста с синдромом падений наблюдалось в меньшей степени, но статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови C3 и C4 – компонентов системы комплемента. И, напротив, уровень C1 – инг. системы комплемента вследствие развития синдрома падений статистически значимо по отношению к контрольной группе снизился в сыворотке крови.

Выделение в дальнейшем ведущих компонентов системы комплемента в развитии синдрома падений и постуральных нарушений при глаукоме в пожилом возрасте посредством процедуры расчета отношения шансов показало, что потенциально высокий риск развития синдрома падений ассоциирован с C_{3a} – компонентной системы комплемента. Высокая величина отношения шансов для формирования синдрома падений среди исследованных компонентов системы комплемента установлена для C_{5a} – компоненты, повышение которой в сыворотке крови свыше $6,8 \pm 0,4$ нг/мл увеличивает риск данного гериатрического синдрома в 3,845 раз с достоверным доверительным интервалом. Высоким риском в развитии постуральных нарушений и синдрома падений в пожилом возрасте обладает также фактор Н, увеличение которого в сыворотке крови более $262,3 \pm 5,0$ мкг/мл повышает риск развития синдрома падений в 3,574 раза. Отношение шансов для других компонентов системы комплемента крови имеет меньшие величины, чем для ранее рассмотренных, что объективно свидетельствует о меньшей вероятности развития синдрома падений и постуральных нарушений в пожилом возрасте при соответствующих изменениях их содержания в сыворотке крови.

Особенностями системы комплемента крови у пожилых пациентов с синдромом падений и постуральными нарушениями при глаукоме являются существенное увеличение C_{3a} – компоненты, C_{5a} – компоненты и фактора Н, а также статистически значимое снижение C1 – инг. компоненты. Ведущими компонентами системы комплемента крови,

определяющими высокий риск развития синдрома падений в пожилом возрасте, выступают С3а – компонента, фактор Н и С5а – компонента.

Список литературы

1. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Яблоков М.М., Москалева Е.О., Москалев А.А. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Научные результаты биомедицинских исследований. 2021. – Т. 7, № 3. – С. 451-460. Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Yablkov M.M., Moskaleva E.O., Moskalev A.A. Allostaticheskaya nagruzka kak sposob ob"ektivizacii vozrastnoj zhiznesposobnosti pacientov s oftal'mopatologiej. Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij., 7(3):451-460, 2021.

2. Агарков Н.М., Чухраёв А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов // Медицинская иммунология. 2019. - Т. 21, № 6. - С. 1163-1168. Agarkov N.M., Chukhraev A.M., Yablokova N.V. Diagnostika i prognozirovanie pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy po urovnyu mestnyh citokinov. Medicinskaya immunologiya., 21(6):1163-1168, 2019.

Должиков Александр А. ¹, Победа Анна С. ², Соловьев
Николай В. ², Шевченко Ольга А. ³, Должикова Ирина Н. ²
(Белгород, Россия)

К морфогенезу эксайтотоксического повреждения сетчатки
(экспериментальное исследование)

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/09>

¹ Кафедра анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия,

² Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия,

³ Кафедра микробиологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия.

Электронная почта: Александр А. Должиков* -dolzhikov@bsu.edu.ru;
Анна С. Победа- pobeda@bsu.edu.ru; Николай В. Соловьев Ольга А.
Шевченко- olya_shevchenko@bsu.edu.ru; Ирина Н. Должикова-
dolzhikova@bsu.edu.ru

Аннотация: Глаукома является всемирной медицинской, социальной и экономической проблемой, представляя одну из ведущих причин необратимой потери зрения. Главным изменением сетчатки при ней является гибель ганглионарных нейронов, вызванная эксайтотоксическим механизмом. Также возможны первичные или вторичные нарушения кровообращения в сетчатке.

Цель: изучить изменения сетчатки при NMDA-индуцированном эксайтотоксическом повреждении.

Методы: Изучен материал глаз от 20 белых крыс после интравитреального введения 2 мкл фосфатно–солевого буфера (контрольная группа) и раствора 160 nM NMDA в таком же объеме (экспериментальная группа). Используются гистологические методы с компьютерным анализом изображений, количественной оценкой выделяемого комплекса ганглионарных клеток.

Результаты: Введение NMDA вызывает распространенную гибель нейронов ганглионарного слоя сетчатки апоптозом, в отдельных участках моноцеллюлярным колликвационным некрозом. Поражается весь комплекс ганглионарных клеток, включающий территорию их дендритов (подслой внутреннего сетчатого слоя), перикарионов (ганглионарный слой) и аксонов (слой нервных волокон). Выявлены выраженные гемореологические изменения (стазы, тромбоз) в веноулярном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла и повреждение эндотелия стенок сосудов в виде его отслоения от базальной мембраны с интрамуральным отеком. Тромботические изменения в основном ассоциированы с данными поврежденными сегментами микрососудов.

Заключение: Эксайтотоксический механизм повреждения сетчатки включает взаимно обусловленные первичный прямой нейродеструктивный эффект NMDA и вторичный компонент вследствие повреждений микроциркуляторного русла, вызванных нарушением трофических нейроваскулярных связей. Прямое эксайтотоксическое повреждение нейральных элементов через нарушение нейротрофических влияний на микроциркуляторные сосуды в совокупности с оксидативным стрессом вторично ведет к усугублению нейродегенерации в ганглионарном слое, добавляя ишемический компонент нейродегенерации и замыкая патологический круг. Наличие обеих форм клеточной гибели – преимущественно апоптоза и очагово колликвационного некроза, может быть соотнесено соответственно с первичными нейральными повреждениями и возникающими вторичными ишемическими.

Ключевые слова: глаукома, эксайтотоксичность, морфогенез

**Alexander A. Dolzhikov¹, Anna S. Pobeda², Nikolay V. Solovyov²,
Olga A. Shevchenko³, Irina N. Dolzhikova² (Belgorod, Russia)**

**To morphogenesis of excitotoxic damage of the retina
(experimental research)**

1 Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, Russia, 2 Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Russia, 3 Department of Microbiology, Belgorod State National Research University, Russia.

Email: Alexander A. Dolzhikov* -dolzhikov@bsu.edu.ru ; Anna S. Pobeda- pobeda@bsu.edu.ru ; Nikolay V. Solovyov Olga A. Shevchenko-[olya_shevchenko@ dsu.edu.ru](mailto:olya_shevchenko@dsu.edu.ru) ;Irina N. Dolzhikova- dolzhikova@bsu.edu.ru

Abstract background: Glaucoma is a worldwide medical, social and economic problem, representing one of the leading causes of irreversible vision loss. The main retinal change in this case is the death of ganglion neurons caused by an excitotoxic mechanism. Primary or secondary circulatory disorders in the retina are also possible.

Objective: to study retinal changes in NMDA-induced excitotoxic damage

Methods: Eye material from 20 albino rats was studied after intravitreal administration of 2 μ l phosphate-salt buffer (control group) and 160 nmol NMDA solution in the same volume (experimental group). Histological methods with computer image analysis and quantitative assessment of the ganglion cell complex were used.

Results: The administration of NMDA causes widespread death of neurons of the ganglion layer of the retina by apoptosis, in some areas by monocellular colliquation necrosis. The entire complex of ganglion cells is affected, including the territory of their dendrites (internal sublayers of the internal plexiform layer), pericarions (ganglion layer) and axons (nerve fiber slayer). Pronounced hemorheological changes (stasis, thrombosis) in the venular and capillary parts of the microcirculatory bed and damage of the endothelium of the vessel's walls in the form of its detachment from the basement membrane with intramural oedema were revealed. Thrombotic changes are mainly associated with these damaged segments of microvessels.

Conclusion: The excitotoxic mechanism of retinal damage includes a mutually conditioned primary direct neurodestructive effect of NMDA and a secondary component following damage of the microcirculatory bed, caused by a violation of trophic neuro-vascular coupling. Direct excitotoxic damage of neural elements through impaired neurotrophic effects on microcirculatory vessels in combination with oxidative stress leads to a secondary aggravation of neurodegeneration in the ganglion layer, adding an ischemic component of neurodegeneration and closing the pathological circle. The presence of both forms of cell death - mainly apoptosis and focal colliquation necrosis, can be correlated, respectively, with primary neural NMDA-INDUCED damage and secondary is chemic component.

Key words: glaucoma, excitotoxicity, morphogenesis.

Глаукома является одной из основных проблем современной офтальмологии в связи с высокой распространенностью и лидирующим местом среди причин инвалидности по заболеваниям органа зрения [1, 2, 3]. Основным изменением сетчатки, ведущим к прогрессирующей потере зрения, является гибель ее ганглионарных нейронов. В настоящее время установлено, что как и при ишемических и нейродегенеративных [3-7] заболеваниях центральной нервной системы повреждение ганглионарного слоя сетчатки обусловлено механизмом эксайтотоксичности [6]. Он заключается в избыточной стимуляции ионотропных рецепторов глутамата – основного возбуждающего медиатора, ведущей к вбросу кальция в клетки с развитием метаболических нейротоксических процессов, в частности, разобщения митохондриальной цепи и активации ферментных систем с гибелью нейронов как некрозом, так и преимущественно апоптозом. Ключевую роль в инициации эксайтотоксического каскада играют NMDA (N–метил-D-аспартат)-рецепторы, активируемые не только названным специфическим лигандом, но и факторами оксидативного стресса – свободными радикалами и избытком NO [4]. Поэтому NMDA-индуцированная эксайтотоксичность стала основной моделью при экспериментальном изучении нейродегенерации и способов

нейропротекции, в том числе сетчатки [8,9]. Одним из актуальных вопросов в этой теме является изучение пато- и морфогенеза повреждений нейральных структур. В связи с этим в своем исследовании мы поставили цель изучить характер морфологических изменений сетчатки при моделировании эксайтотоксической нейродегенерации.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 20 белых половозрелых крысах-самцах массой 180-220 гр, составивших две равные группы: контрольную и экспериментальную. Использовали модель NMDA-индуцированной нейродегенерации сетчатки, описанную в исследовании-прототипе [8]. В экспериментальной группе производили введение в стекловидное тело глаз раствора 160 nmol NMDA в фосфатно-солевом буфере в объеме 2 мкл. В контрольной группе интравитреально вводили такой же объем фосфатно-солевого буфера. Все вмешательства выполнены под общей анестезией хлоралгидратом в дозе 300 мг/кг. Через 7 суток после введения веществ животных выводили из эксперимента эвтаназией в CO₂ камере. Глазные яблоки извлекали с окружающими тканями, фиксировали в течение суток в 10% растворе формалина. Фиксированные глаза разрезали в сагиттальной плоскости и после микродиссекции хрусталика обе половины заливали в парафин стандартным способом с последующим изготовлением гистологических срезов толщиной 7 мкм и окраской их гематоксилином и эозином.

При выборе объектов и критериев оценки изменений ганглионарных нейронов, являющихся основной мишенью эксайтотоксического повреждения, мы руководствовались современными данными о структурно-функциональной организации ганглионарного слоя сетчатки, динамике гибели и пластичности ганглионарных нейронов и системы их синаптических связей [9], данными о значении отдельных методов оценки изменений сетчатки [10]. Это послужило теоретическим обоснованием для выделения нами в качестве объекта количественной оценки «комплекса ганглионарных клеток» (КГК), объединяющего внутренний сетчатый слой – территорию дендритных ветвлений ганглионарных нейронов, собственно ганглионарный слой – территорию перикарионов клеток, и слой нервных

волокон - территорию аксонов ганглионарных клеток. Кроме имеющегося структурно-функционального обоснования представляется важным и то, что оценка более широкой части сетчатки повышает точность компьютерного анализа изображений.

Для морфометрии под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000» с помощью программы «McrAView 7.3.1.7» (ЛОМО-микросистемы, Россия) пошагово получали изображения 50 полей зрения стандартной площади с захватом в их пределах внутреннего сетчатого, ганглионарного слоев и слоя нервных волокон сетчатки. Измерения суммарной толщины данных слоев производили с помощью морфометрической части этой же программы, а также с помощью программы «ImageJ» (NIH, Bethesda, USA). Для полуколичественной оценки КГК использованы также коэффициенты изменённости всего комплекса и его компонентов по принципу гистосчета (HistoScore–HS). Для этого оценивали компоненты КГК по следующей шкале: нет видимых изменений –0, минимальные–1, умеренные–2, тяжелые (цитоплиз перикарионов, деструкция отростков, явные картины нейрональной гибели) – 3 балла. Далее вычисляли показатели для отдельных слоев как отношение: сумма произведений баллов на количество соответствующих им полей зрения / общее число полей зрения. Общий балл HS определяли как сумму по трем составляющим слоям.

Регистрацию данных и статистическую обработку проводили средствами электронных таблиц MS Excel и программой «Statistica v.6.0».

Результаты и обсуждение: У животных контрольной группы повреждений оболочек глаза не обнаружено. В экспериментальной группе с введением NMDA выявлен широкий спектр изменений нейродеструктивного характера (рис 1), затрагивающих в основном ганглионарный слой сетчатки и находящиеся в непосредственной структурно-функциональной связи с ним внутренний сетчатый и слой нервных волокон, то есть территорию сетчатки, относящуюся к КГК. Во внутреннем сетчатом слое распространены очаги спонгиоза, особенно в его внутреннем подслое, прилежащем к ганглионарному слою и

являющимся местом компактного ветвления дендритов ганглионарных клеток Оп-типа. Изменения ганглионарного слоя еще более значительны. Выражен перинеурональный отек, фрагментация ближайших к перикарионам видимых участков отростков. Перикарионы с выраженным хроматолизом, вакуолизацией нейроплазмы. Ядра многих нейронов гиперхромные, пикноморфные и часто обнаруживаются типичные картины апоптоза. Гибель ганглионарных клеток при NMDA-индуцированной эксайтотоксичности происходит преимущественно апоптозом и только в отдельных участках – моноцеллюлярным колликвационным некрозом. При этом наиболее ярко различные проявления нейродеструкции были видны среди клеток с крупными размерами перикарионов - макроцеллюлярной популяции ганглионарных клеток. Слой нервных волокон резко истончен, часто фрагментирован. Количественно описанные выше поражения структур сетчатки, в основном ее ганглионарного слоя, отражает достоверное ($p < 0,01$) уменьшение толщины части сетчатки, входящей в КГК ($26,3 \pm 0,6$ мкм), составившее 37,5% от данного показателя в группе с введением PBS, а также использованные полуколичественные показатели КГК в целом и его компонентов. При относительном преобладании умеренных (соответствующих оценке 2 балла) повреждений общий показатель гистосчета (HS) составил 3,4, что свидетельствует о наличии значимого количества очаговых тяжелых повреждений, которые развивались, как отмечено, в основном в крупных ганглионарных нейронах. О преимущественном поражении перикарионов ганглионарных клеток свидетельствует и наибольшая (1,69) величина HS среди трех компонентов КГК.

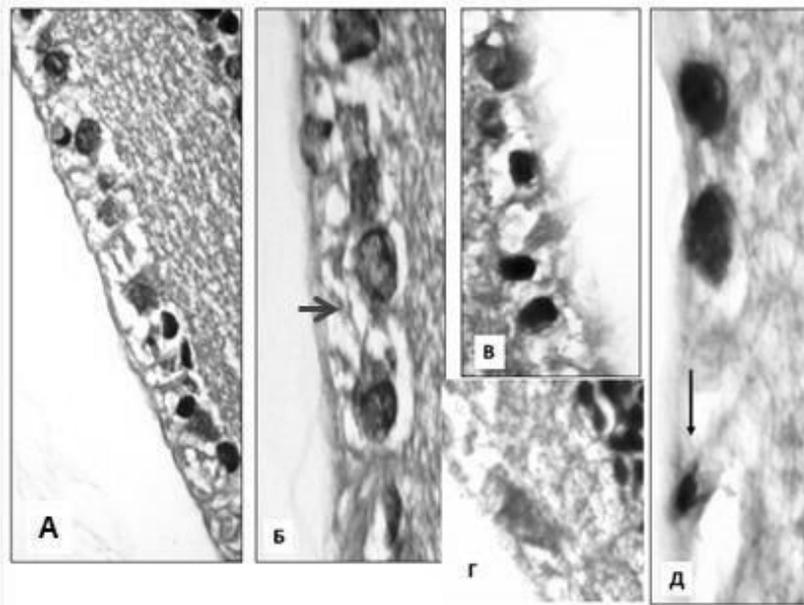


Рисунок 1. Изменения ганглионарного слоя сетчатки у животных при введении NMDA: А – распространенный перинеурональный отек; Б - очаги аксональных повреждений на границе со слоем нервных волокон (стрелка); В- пикноморфные изменения ганглионарных клеток; Г- цитолиз и деструкция в области дендритных ветвлений во внутреннем подслое внутреннего сетчатого слоя; Д- апоптоз ганглионарных нейронов. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 10x100 (иммерсия)/

Наряду с нейродеструктивными изменениями в структурах КГК мы выявили значительные изменения в капиллярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла внутренних слоев сетчатки (рис 2). Постоянными были гемореологические нарушения в виде полнокровия венул, крупных очагов эритростаза в них. В капиллярах имелись гиалиновые тромбы, в том числе в более наружных слоях сетчатки.

Микроциркуляторные нарушение в веноулярном звене сопровождались отеком окружающих участков сетчатки. Сосудистые повреждения не ограничивались только гемореологическими. Поврежденными были и стенки микрососудов. Эндотелий венул с десквамацией, субэндотелиальным отеком, создавая расщепленную

структуру стенки, часто в сочетании с полнокровием, эритростазами и тромбозом.

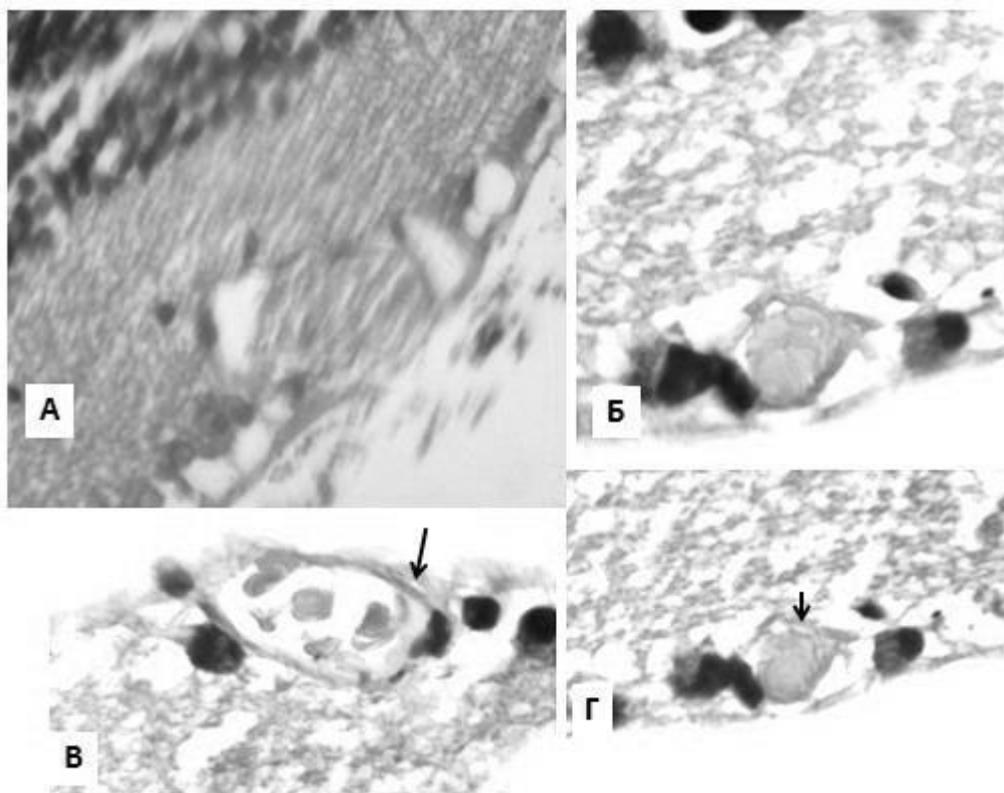


Рисунок 2. Микрососудистые изменения в сетчатке при NMDA-индуцированной эксайтотоксичности: А- выраженное полнокровие вены с перивенулярным и перинейрональным отеком; Б – массивный веноулярный эритростаз; В – десквамация эндотелия с расщепленной структурой стенки вены; Г- десквамативное повреждение эндотелия с тромбозом вены. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 10x100 (иммерсия).

В полученных нами данных наиболее существенным представляется не только обнаружение нейродеструкции, объясняемой известными механизмами эксайтотоксичности и сходной с имеющимися в литературе данными [6], а ее сочетание с микроциркуляторными изменениями, попытки объяснения которых имеются в ряде исследований [11]. В них при моделировании использована сопоставимая (200 nmol) с

использованной нами доза интравитреально введенного NMDA с исследованием также через неделю. Авторы использовали лектиновые и иммуногистохимические маркеры эндотелия и базальных мембран сосудов и обнаружили значительные повреждения эндотелия сосудов, но без идентификации их типов. Предполагается роль свободнорадикального и NO-обусловленного их механизмов. Вторая группа механизмов включает нарушения нейротрофических влияний на сосуды со стороны ганглионарных нейронов и амакринных клеток, в частности с учетом обнаружения экспрессии ганглионарными клетками фактора роста сосудистого эндотелия [12]. Другим нейротрофическим фактором, снижение которого обнаружено в работе-прототипе [8] является мозговой нейротрофический фактор, ретроградный транспорт которого нарушается при аксональных повреждениях в зрительном нерве. Этому соответствует обнаружение нами аксональных повреждений ганглионарных нейронов на уровне формирования слоя нервных волокон. Также в экспериментах с изучением факторов эксайтотоксичности при моделировании тромбоза сосудов сетчатки показана связь сосудистых нарушений с эксайтотоксической нейродегенерацией [13].

Полученные нами результаты и данные литературы позволяют заключить, что изменения нейральных и микрососудистых элементов внутренних слоев сетчатки при NMDA-индуцированной эксайтотоксичности взаимосвязаны. Прямое эксайтотоксическое повреждение нейральных элементов через нарушение нейротрофических влияний на микроциркуляторные сосуды в совокупности с оксидативным стрессом вторично ведет к усугублению нейродегенерации в ганглионарном слое, добавляя ишемический компонент и замыкая таким образом патологический круг. Наличие обеих форм клеточной гибели – преимущественно апоптоза и колликвационного некроза, может быть соотнесено соответственно с первичными нейральными повреждениями и возникающими вторичными ишемическими.

Список литературы

1. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России// Вестник офтальмологии.2006; 122(1):35-37. Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia// Bulletin of Ophthalmology.2006; 122(1):35-37.

2. Чупров А.Д., Лосицкий А.О., Трубников В.А., Казакова Т.Н. Эпидемиологические особенности распространения глаукомы среди населения Российской Федерации. Национальный журнал глаукома. 2021; 20(3):3-10. Chuprov A.D., Lositsky A.O., Trubnikov V.A., Kazakova T.N. Epidemiological features of the spread of glaucoma among the population of the Russian Federation. National Journal of Glaucoma. 2021; 20(3):3-10.

3. Quigley HA, Broman AT (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. The British Journal of Ophthalmology 90(3): 262–267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224> [PubMed] [PMC]

4. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль экссайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2019, Т. 18, № 1. –С. 67-72.5. Bon E.I., Maksimovich N.E. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage in ischemia // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy 2019, Vol. 18, No. 1. –pp. 67-72.5.

5. Namura S., Ooboshi H., Liu J. et al. Neuroprotection after cerebral ischemia. Ann N Y Acad Sci.2013.Vol. 1278. P. 25-32.

6. Tsai V. W., Scott H. L., Lewis R. J. et al. The role of group I metabotropic glutamate receptors in neuronal excitotoxicity in Alzheimer's disease. Neurotox.Res. 2005.Vol. 7. № 1-2. P. 124-141.

7. Vila M., Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases. Nature Reviews Neuroscience. 2003. Vol. 4. № 5. P. 365-375.

8. Lidawani Lambuk, Azliana Jusnida Ahmad Jafri, Natasha Najwa, Nor Arfuzir, Igor Iezhitsa, Renu Agarwal, Khairul Nizam, Bin Rozali, Puneet Agarwal, Nor Salmah, Bakar Methil, Kannan Kutty, Ahmad, Pauzi Yusof, Anna

Krasilnikova, Alexander Spasov, Alexander Ozerov, Nafeeza Mohd Ismail
Neuroprotective Effect of Magnesium Acetyltaurate Against NMDA-Induced
Excitotoxicity in Rat Retina Neurotox Res DOI 10.1007/s12640-016-9658-9

9. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры//Национальный журнал глаукома 2016, Т. 15, № 1, стр. 70-85. Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers//National Journal of Glaucoma 2016, vol. 15, No. 1, pp. 70-85.

10. Smith C.A., Vianna J.R., Chauhan B.C. Assessing retinal ganglion cell damage //Eye(2017) 31,209–217; doi:10.1038/eye.2016.295;3.

11. Kaori Ueda, Tsutomu Nakahara, Maya Hoshino, Asami Mori, Kenji Sakamoto, Kunio Ishii Retinal blood vessels are damaged in a rat model of NMDA-induced retinal

12. Ogata, R. Yamanaka, C. Yamamoto, M. Miyashiro, T. Kimoto, K. Takahashi, K., Maruyama, M. Uyama Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, following retinal ischemia–reperfusion injury in the rat, Curr. Eye Res. 17 (1998) 1087–1096.

13. Колесников А. В., Шулькин А.В., Якушева Е. Н., Баренина О. И., Узбеков М.Г., Кудрин В.С., Островская Р.У. Глутаматная эксайтотоксичность и окислительный стресс при экспериментальном тромбозе сосудов сетчатки // Нейрохимия, 2016, том 33, № 2, с. 1–5. Kolesnikov A.V., Shchulkin A.V., Yakusheva E. N., Barenina O. I., Uzbekov M.G., Kudrin V.S., Ostrovskaya R.U. Glutamate excitotoxicity and oxidative stress in experimental retinal vascular thrombosis // Neurochemistry, 2016, vol. 33, No. 2, pp. 1-5

Жданова, Ольга Б.^{1,2,3}, Руднева Ольга В.¹, Сидельникова Алевтина А.⁴,
Дьяконов Дмитрий А.⁵, Часовских Ольга В.³, Россохин Дмитрий В.³
(Москва, Киров, Кемерово, Россия)

**Влияние полиоксидония на иммуноморфологические
характеристики лимфоидной ткани при экспериментальном
заражении личинками *Trichinella spiralis* белых мышей**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/10>

Адрес: 1 - ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт паразитологии - филиал ВНИИЭВ им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко, Москва, ул. Б. Черемушкинская 28

2 - кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии «ФБГОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава» России, 610000, Киров, К. Маркса, 137

3- кафедра физиологии «ФБГОУ ВО Вятский государственный агротехнологический университет», 610000 Киров, Октябрьский пр-т, 133

4- кафедра патологическая анатомия и гистология, «ФБГОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России», 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

5- ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови (ФМБА России), Киров, Красноармейская 72, 610027

Электронная почта : Жданова Ольга Борисовна - oliabio@yandex.ru,
Руднева Ольга Вячеславовна rudneva79@yandex.ru, Алевтина
Анатольевна Сидельникова, alieva-alevtina@mail.ru, Дьяконов Дмитрий
Андреевич diakonovda@rambler.ru, Часовских Ольга Владимировна -
Beoli@yandex.ru, Россохин Дмитрий Владимирович, rdmytry@mail.ru

Аннотация.

Введение. Изучение реакции органов иммунной системы на введение иммуномодуляторов при паразитозах является крайне актуальным. Предыдущими исследованиями была изучена роль лимфоидной ткани ассоциированной с кишечником при трихинеллезе, в

настоящем исследовании особое внимание уделено органу иммуногенеза, играющим важную роль в формировании гуморального и клеточного иммунитета - селезенке. Целью исследования было изучение морфологических изменений в структуре лимфоидной ткани ассоциированной с кишечником и селезенки при трихинеллезе и на фоне иммунокоррекции инвазионного процесса полиоксидонием.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 40 белых мышей, которые были разделены на 4 группы по 10 животных в каждой группе. Первой группе вводили физиологический раствор с 0,004 мг подкожно, второй вводили полиоксидоний в дозе 0,004 мг/мышь, третья группа была заражена личинками трихинелл без предварительного введения препаратов, 4-я группа служила контролем. Через неделю после последнего введения препаратов мышей 1-3 групп заражали инвазионными личинками трихинелл в дозе 40 личинок/животное за исключением контрольной группы. Оценка протективных свойств полиоксидония на лабораторных моделях при трихинеллезе осуществлялась по определению интенсивности инвазии при постмортальных исследованиях всех групп мышц животного и изменения синтопии лимфоидной ткани ассоциированной с кишечником и селезенки.

Результаты исследований. Протективная эффективность при введении полиоксидония 99,43%, во всей мышечной массе было обнаружено 57 ± 20 личинок трихинелл/на животное. В 1-й и 3-й группе (без проведения иммуностимуляции) количество личинок было 2129 ± 190 и 2246 ± 210 , соответственно, контрольную группу личинками трихинелл не заражали. В результате проведенных исследований установлено, что сгруппированные образования лимфоидной бляшки (ЛБ) у зараженных мышей увеличены в 1,1 раза, также у зараженных, получавших полиоксидоний в 1,2 раза больше, чем в контрольной группе. Они располагаются в собственном слое слизистой оболочки кишечника. Паренхима органа селезенки красной и белой пульпой, у здоровых животных площадь красной пульпы составила $70 \pm 5\%$ от площади органа, а белой пульпы $26,5 \pm 5\%$, от массы органа. У инвазированных животных

резко увеличивалась площадь белой пульпы до 50% от площади органа и более. Также отмечено также при иммуногистохимических исследованиях четкое расположение CD3 лимфоцитов в перифолликулярной зоне в селезенке всех мышей, инвазированных трихинеллами.

Заключение. Установлена значительная протективная активность полиоксидония (99,43%), в паразитологических исследованиях, которая сопровождалась увеличением площади лимфоидной ткани ассоциированной с кишечником. При изучении гистологических препаратов селезенки отмечено, что перестройка структуры под действием антигенов трихинелл и иммуномодулятора носит однотипный характер: изменяется соотношение красной и белой пульпы, их клеточного состава.

Ключевые слова: иммуномодулятор, красная, белая пульпа, лимфоидная ткань

**Zhdanova, O.B.^{1,2,3}, Rudneva O.V.¹, Sidelnikova A.A.⁴, Dyakonov D.A.⁵,
Chasskikh O.V.³, Rossokhin D.V.³**

(Moscow, Kirov, Kemerovo, Russia)

**Effect of polyoxidonium on immunomorphological characteristics of
lymphoid tissue in experimental infection with *Trichinella spiralis* larvae of
white mice**

Address : 1 - All-Russian Research Institute of Parasitology - branch of
VNIIEV named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko, 124000, Moscow, ul. B.
Cheremushkinskaya 28

2 - Department of Histology, Embryology and Cytology of the Kirov State
Medical University of the Ministry of Health of Russia, 610000, Kirov, K. Marx,
137

3- Department of Physiology "Vyatka State Agrotechnological University",
610000 Kirov, Oktyabrsky Ave., 133

4-Department of Pathological Anatomy and Histology, "Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova str., 22a

5- Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the FMBA of Russia), Kirov, Krasnoarmeyskaya 72, 610027

Email : Olga Borisovna Zhdanova - oliabio@yandex.ru, Rudneva Olga Vyacheslavovna rudneva79@yandex.ru , Alevtina Anatolyevna Sidelnikova, alieva-alevtina@mail.ru , Dmitry Andreevich Dyakonov diakonovda@rambler.ru , Chasskikh Olga Vladimirovna - Beoli@yandex.ru , Dmitry Vladimirovich Rossokhin, rdmytry@mail.ru

Abstract

Introduction. The study of the reaction of the organs of the immune system to the introduction of immunomodulators in parasitosis is extremely relevant. Previous studies have studied the role of lymphoid tissue associated with the intestine in trichinosis, in this study special attention is paid to the organ of immunogenesis, which plays an important role in the formation of humoral and cellular immunity - the spleen. The aim of the study was to study morphological changes in the structure of lymphoid tissue associated with the intestine and spleen in trichinosis and against the background of immunocorrection of the invasive process with polyoxidonium.

Materials and methods. In the experiment, 40 white mice were used, which were divided into 4 groups of 10 animals in each group. The first group was injected with a saline solution with 0.004mg subcutaneously, the second group was injected with polyoxidonium at a dose of 0.004 mg/mouse, the third group was infected with trichinella larvae without prior administration of drugs, the 4th group served as a control. A week after the last administration of the drugs, mice of groups 1-3 were infected with invasive trichinella larvae at a dose of 40 larvae /animal, with the exception of the control group. Evaluation of the protective properties of polyoxidonium in laboratory models with trichinosis was carried out by determining the intensity of invasion in postmortem studies of all

muscle groups of the animal and changes in the syntopia of lymphoid tissue associated with the intestine and spleen.

Research results. The protective efficacy with the introduction of polyoxidonium is 99.43%, 57 ± 20 trichinella larvae / per animal were detected in the entire muscle mass. In groups 1 and 3 (without immunostimulation), the number of larvae was 2129 ± 190 and 2246 ± 210 , respectively, the control group was not infected with trichinella larvae. As a result of the conducted studies, it was found that the grouped formations of lymphoid plaque (LB) in infected mice were increased by 1.1 times, also in infected mice receiving polyoxidonium by 1.2 times more than in the control group. They are located in their own layer of the intestinal mucosa. The parenchyma of the spleen organ is red and white pulp, in healthy animals the area of the red pulp was $70 \pm 5\%$ of the area of the organ, and the white pulp was $26.5 \pm 5\%$ of the mass of the organ. In the invaded animals, the area of the white pulp increased dramatically to 50% of the area of the organ and more. Also, during immunohistochemical studies, a clear location of CD3 lymphocytes in the perifollicular zone in the spleen of all mice infected with trichinella was also noted.

Conclusion. A significant protective activity of polyoxidonium (99.43%) was established in parasitological studies, which was accompanied by an increase in the area of lymphoid tissue associated with the intestine. When studying histological preparations of the spleen, it was noted that the restructuring of the structure under the action of trichinella antigens and an immunomodulator is of the same type: the ratio of red and white pulp and their cellular composition changes.

Keywords: immunomodulator, red, white pulp, lymphoid tissue

Введение

Трихинеллез помимо того, что считается одним из самых опасных гельминтозов человека и животных, а также является одной из самых используемых в паразитологии экспериментальных моделей. Данный паразитоз вызывается нематодами: *Trichinella spiralis* (*spiralis*), *Trichinella*

spiralis (*nativa*) и *Trichinella pseudospiralis*, из вышеперечисленных видов трихинелл наиболее часто для экспериментального моделирования используется *Trichinella spiralis* (*spiralis*) как для доклинических исследований, так и среди научных изысканий [1,2]. Причем, экспериментальное воспроизведение этого гельминтоза используется не только в качестве моделей для фармакологических, паразитологических, но и для общебиологических исследований. Многолетними морфологическими и иммунологическими исследованиями установлено, что личинки трихинелл, адаптируясь в процессе паразитирования к тканям хозяина, вызывают подавление защитных реакций организма [3-5]. Поэтому изучение действия иммуностимуляторов, повышающих реактивность организма хозяина по отношению к специфическим паразитарным антигенам и усиливает сопротивляемость организма, в ряде случаев это приводит к снижению, и даже к полному предотвращению заражения гельминтами [1,7]. Учитывая вышесказанное важно проводить изыскание препаратов, обладающих иммунотропной активностью, каковыми могут быть иммуномодуляторы, восстанавливающие координированную работу звеньев иммунной системы, функционирование которой, как правило, разбалансировано при гельминтозах, особенно, при трихинеллезе. Иммуностимуляторы начали применяться в гельминтологии лишь в последние десятилетия, поэтому до сих пор нет единой точки зрения на целесообразность их применения [4,7]. Применение иммуномодуляторов в лечении трихинеллеза малоизучено и фрагментарно, применялся довольно ограниченный ряд препаратов, главным образом, индукторы интерферонов. Однако, за последнее десятилетие углубилось представление об иммунной системе, появились новые иммуностимуляторы, стимулирующие ее конкретные звенья. В терапии и профилактике трихинеллеза использовались следующие препараты, относящиеся к разным группам: синтетические ронколейкин (рекомбинантный ИЛ2) и иммуностимуляторы биологического происхождения - нуклеинат натрия, продигозан, субалин, рибомунил, и др. Вышеуказанные препараты, проверялись в РФ и за рубежом на

экспериментальных моделях в лабораторных условиях при трихинеллезе лабораторных животных (мышей и крыс) в схемах лечения и профилактики. Также имеются данные о защитном действии иммуномодуляторов азоксимера бромид (полиоксидоний), циклоферон и ронколейкин при экспериментальном трихинеллезе лабораторных беспородных белых мышей [5-7]. Поэтому детальное изучение реакции органов иммунной системы на введение иммуномодуляторов на наш взгляд является крайне актуальным. Предыдущими исследованиями была изучена роль лимфоидной ткани ассоциированной с кишечником и мезентериальных лимфоузлов при трихинеллезе [6], в настоящем исследовании особое внимание органу иммуногенеза, играющим важную роль в формировании гуморального и клеточного иммунитета - селезенке.

Целью исследования было изучение морфологических изменений в структуре лимфоидной ткани ассоциированной с кишечником и селезенки при трихинеллезе и на фоне иммунокоррекции инвазионного процесса полиоксидонием.

Материалы и методы. Работа проведена на базе центра ВНИИП - филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – ВНИИЭВ им. К.И. Скрябина. В эксперименте использовали 40 белых мышей, которые были разделены на 4 группы по 10 животных в каждой группе. Первой группе вводили физиологический раствор с 0,004 мг подкожно, второй вводили полиоксидоний в дозе 0,004 мг/мышь, третья группа была заражена личинками трихинелл без предварительного введения препаратов, 4-я группа служила контролем. Через неделю после последнего введения препаратов мышей 1-3 групп заражали инвазионными личинками трихинелл в дозе 40 личинок/животное за исключением контрольной группы. Оценка протективных свойств полиоксидония на лабораторных моделях при трихинеллезе осуществлялась по определению интенсивности инвазии при постмортальных исследованиях всех групп мышц животного. С этой целью проводили убой всех мышей через 60 дней, их мышечную массу подвергали перевариванию в искусственном желудочном соке (ИЖС), отдельно каждую мышь и подсчитывали

количество личинок трихинелл. После выведения животных из эксперимента проводили забор гистологического материала (селезенки) для гистоморфологической оценки. Материал фиксировали в 10% водном растворе формалина. После фиксации в формалине (через 2 месяца) из заготовленного материала вырезали фрагменты $1 \times 1 \text{ см}^3$, по классической методике (Г.А. Меркулов, 1969) и осуществляли его проводку, заливали в парафин, готовили гистологические срезы толщиной 5-7 мкм.

После приготовления гистологических срезов применяли несколько методик классической гистологии и иммуногистохимии. С целью изучения иммуногистохимической характеристики перифолликулярной зоны и красной пульпы использовались моноклональные антитела и тест-система для визуализации результатов. Подсчитывали общее количество клеток белой и красной пульпы и описывали особенности стромы селезенки, отдельно подсчитывали процентное содержание различных лимфоцитов и плазматических клеток слизистой оболочки кишечника. Подсчет клеточного состава на каждом гистологическом препарате производили в 10 полях зрения, выбранных произвольным передвижением препарата, окулярной измерительной сеткой для цито-стереометрических исследований, предложенной Г.Г. Автандиловым (1991), на микроскопе МБИ – ЗУ42, объектив 100/1.25.OIL, окуляр WF 10x18 [5-7]. Это исследование проводилось в строгом соответствии с Международными рекомендациями (этическим кодексом) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Протокол исследования с экспериментами на животных был одобрен на межлабораторном заседании. Все операции проводились под анестезией и были приложены все усилия, чтобы свести к минимуму страдания животных.

Результаты исследований и их обсуждение. Протективная эффективность при введении полиоксидония 99,43%, во всей мышечной массе было обнаружено 57 ± 20 личинок трихинелл/на животное. В 1-й и 3-й группе (без проведения иммуностимуляции) количество личинок было

2129±190 и 2246±210, соответственно, контрольную группу личинками трихинелл не заражали.

В результате проведенных исследований установлено, что сгруппированные образования лимфоидной бляшки (ЛБ) у зараженных мышей увеличены в 1,1 раза, также у зараженных, получавших полиоксидоний в 1,2 раза больше, чем в контрольной группе. Они располагаются в собственном слое слизистой оболочки кишечника. Имеются ряд особенностей эпителия, контактирующего с ЛБ, он не содержит бокаловидных клеток и не имеют развитого гликокаликса эпителиоцитов. Паренхима представлена ЛБ лимфоцитами, очень близко прилегающими друг к другу. В центре каждой клетки располагается ядро. Макрофаги ЛБ имеют типичное строение. Под эпителиальным пластом тонкой кишки мышей также обнаруживаются плазмоциты, количество которых увеличено в группе мышей, получавших полиоксидоний. Строма представлена ретикулярными волокнами, хорошо развита сеть сосудов микроциркуляторного русла. Стенка их капилляра имеет типичное строение. Так как ЛБ являются динамическими структурами, они образуются и исчезают в зависимости от наличия стресс-факторов различной природы, в том числе биологических (личинки трихинелл), резко увеличиваясь при гельминтозах [9-12]. Помимо сгруппированных образований находили достаточное количество и одиночных клеток, что позволяет утверждать, у инвазированных мышей, получавших полиоксидоний увеличивается количество интраэпителиальных лимфоцитов, плазмобластов и плазмоцитов. Ретикулярная ткань преимущественно представлена мелкопетлистой сетью волокон у клинически здоровых животных, и также не было обнаружено значительных изменений при заражении трихинеллами. Известно, что с возрастом даже у здоровых животных увеличиваются размеры и количество лимфоидных бляшек при этом число в них лимфоидных узелков не изменяется, однако резко увеличивается их число при трихинеллезе, и особенно при стимуляции полиоксидонием что подтверждено исследованиями на песцах, хорях и енотовидной собаке

[3,4,8-11]. Анализируя реакцию лимфоидной ткани (кишечника, лимфоузлов и селезенки) на трихинеллезную инвазию можно отметить помимо увеличения количества клеток плазматического ряда, количества и качества макрофагов. При морфологических исследованиях у всех инвазированных животных при диффузной воспалительной инфильтрации наряду с мелкими и средними макрофагами, встречались крупные макрофаги с овальными светлыми ядрами.

Следующим этапом оценки стало изучение влияния иммуностимуляции на лимфоидную ткань селезенки. У всех опытных животных отмечали перестройку структуры селезенки, которая носила однотипный характер под действием иммуномодулятора и личинок трихинелл. Наибольшие изменения были отмечены в соотношении площади красной и белой пульпы, и их клеточного состава. Под действием антигенной стимуляции растущими личинками трихинелл во всех группах зараженных мышей (1,2,3) фолликулы белой пульпы разрастаются, сливаясь в крупные конгломераты лимфоидной ткани, состоящие из 4-7 бывших узелков (таб. 1). При гистологическом исследовании селезенка контрольных мышей имела типичное строение. Паренхима органа представлена красной и белой пульпой, у здоровых животных площадь красной пульпы составила 70±5% от площади органа, а белой пульпы 26,5±5%, от массы органа. У инвазированных животных резко увеличивалась площадь белой пульпы до 50% от площади органа и более. Белая пульпа клинически здоровых мышей контрольной группы была представлена лимфоидными узелками и периартериальными лимфоидными муфтами. Фолликулы белой пульпы разрастаются, сливаясь в крупные конгломераты лимфоидной ткани. Среди лимфоидных узелков контрольных животных преобладали первичные, без светлых (герминативных центров), а у инвазированных трихинеллами - вторичные с центрами размножения, которые появились в них после стимуляции антигенами личинок трихинелл и маргинальная зона.

Таблица I

Изменение клеточного состава селезенки мышей при заражении трихинеллами при иммуностимуляции полиоксидонием

1-я группа (физиологический раствор) Group 1 NaCl solution									
Лимфоциты (красная пульпа) Lymphocytes (red pulp)			Лимфоциты (белая пульпа) Lymphocytes (white pulp)			митозы mitoses		плазмоциты plasmocytes	
средние	большие	малые	средние	большие	малые	красная пульпа	белая пульпа	красная	белая
45.3±3.1	6.3±0.42	14.6±1,1	52.3±4.3	4.6±0.45	23.0±1.1	7.3±0.82	8.6±0.82	7.9±0.7	3.9±0.7
2-я группа (полиоксидоний) Group 2 polioksidonium									
57.3±0.4	9.3±0.41	15.0±0.7	62.6±0.4	6.6±0.41	15.0±0.4	10.3±0.41	10.6±0.41 ^c	8.2±0.1	4.3±0.4
3-я группа (заражение без введения препаратов) Group 3 (infection without medication)									
40.1±1.1	5.5±0.43	13.6±0,9	51.3±3.3	4.9±0.51	22.9±1.1	6.8±0.72	7.6±0.82	8.0±0.5	4.1±0.8
Контроль Control									
35.3±3.3	5.3±0.4	10.6±1,1	50.3±7.3	3.6±0.41	20.0±1.1	5.3±0.82	3.6±0.82	5.0±0.7	3.0±0.7

Отмечено также при иммуногистохимических исследованиях четкое расположение CD3 лимфоцитов в перифолликулярной зоне в селезенке всех мышей, инвазированных трихинеллами. Перифолликулярная зона (ПФЗ) лимфатических узелков является местом формирования иммунного ответа, в котором происходят кооперативные взаимодействия Т-, В-лимфоцитов и макрофагов, через нее в белую пульпу постоянно поступают экскреторно-секреторные и соматические антигены трихинелл. Известно, что ПФЗ была выявлена и описана рядом исследователей в селезенке человека. ПФЗ является компенсаторным компартментом белой пульпы вследствие недостаточного развития маргинальных синусов селезенки человека и по-видимости также у мышей.

Список литературы

1. Жданова О.Б., Распутин П.Г., Масленникова О.В. Трихинеллез плотоядных и биобезопасность окружающей среды // Экология человека.

2008. № 1. С. 9-11. Zhdanova O.B., Rasputin P.G., Maslennikova O.V. Trichinellosis of carnivores and environmental biosafety // Human ecology. 2008. No. 1. pp. 9-11.

2. Сапроненков П.М. Иммунология желудочно-кишечного тракта. Л., 1987. 159 с. Sapronekov P.M. Immunology of the gastrointestinal tract. L., 1987. 159 p.

3. Жданова О.Б., Руднева О.В., Написанова Л.А., Мутошвили Л.Р., Часовских О.В., Ключкина Е.С. Морфологические изменения в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником у крыс при нематодозах // Морфология / 2020. Т. 157. № 2-3. С. 75-76. Zhdanova O.B., Rudneva O.V., Pisanova L.A., Mutoshvili L.R., Chasskikh O.V., Klyukina E.S. Morphological changes in lymphoid tissue associated with the intestine in rats with nematodoses // Morphology / 2020. Vol. 157. № 2-3. pp. 75-76.

4. Жданова О.Б., Ашихмин С.П., Ключкина Е.С., Парамонова А.Н., Мутошвили Л.Р. Новые методологические решения в патоморфологии гельминтозов // Российский паразитологический журнал. 2010. № 4. С. 74-82. Zhdanova O.B., Ashikhmin S.P., Klyukina E.S., Paramonova A.N., Mutoshvili L.R. New methodological solutions in the pathomorphology of helminthiasis // Russian Parasitological Journal. 2010. No. 4. pp. 74-82.

5. Мартусевич А.К., Жданова О.Б. Информативность исследования свободного кристаллообразования при зоонозах на модели лабораторных животных // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2006. № 1 (22). С. 30-39. Martusevich A.K., Zhdanova O.B. Informativeness of the study of free crystal formation in zoonoses on models of laboratory animals // Izvestia of higher educational institutions. Volga region. 2006. No. 1 (22). pp. 30-39.

6. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП «Джангар», 2000. - 184 с. Sapin M.R., Nikityuk D.B. Immune system, stress and immunodeficiency. M.: APP "Dzhangar", 2000. - 184 p.

7. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Изд. «Медицина». – 1990. – 384 с. Avtandilov, G.G. Medical morphometry: manual / G.G. Avtandilov. – M.: Publishing house "Medicine". - 1990. – 384 p.

8. Руднева О.В., Жданова О.Б., Ключкина Е.С., Написанова Л.А., Мутошвили Л.Р. Влияние комплексного иммунопрепарата на лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой кишечника//Морфология. 2019. Т. 155. № 2. С. 243-244. Rudneva O.V., Zhdanova O.B., Klyukina E.S., Pisanova L.A., Mutoshvili L.R. The effect of a complex immunopreparation on lymphoid tissue associated with the intestinal mucosa//Morphology. 2019. vol. 155. No. 2. pp. 243-244.

9. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. J. Clin. Immunol.-1987, 7, 265–276.

10. Owen R.L., Piazza A.J., Ermak T.H. Ultrastructural and cytoarchitectural features of lymphoreticular organs in the colon and rectum of adult BALB/c mice. Am. J. Anat. 1991, 190, 10–18.

11. Tahoun A., Mahajan S., Paxton E., Malterer G., Donaldson D.S., Wang D., Tan A, Gillespie T.L., O’Shea M., Roe A.J., Shaw D.J., Gally D.L., Lengeling A., Mabbott N.A., Haas J., Mahajan A. Salmonella transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion. Cell Host Microbe, 2012, vol. 12, no. 5, pp. 645–656. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.009 60.

12. Terahara K., Yoshida M., Igarashi O., Nochi T., Pontes G.S., Hase K., Ohno H., Kurokawa S., Mejima M., Takayama N., Yuki Y., Lowe A.W., Kiyono H. Comprehensive gene expression profiling of Peyer’s patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. J. Immunol., 2008, vol. 180, no. 12, pp. 7840–7846. doi: 10.4049/jimmunol.180.12.7840 61.

**Жданова Ольга Б.^{1,2}, Часовских Ольга В.^{1,2}, Окулова Ираида И.¹,
Макарова Надежда А.¹, Мутошвили Лиа Р.¹, Сухих Олеся Н.²**

(Киров, Россия)

Значение деловых игр в формировании психологического благополучия при изучении морфологических дисциплин.

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/11>

Адрес: 1 - кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии «ФБГОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России», 610000. Карла Маркса, 137

2 - кафедра физиологии «Вятского государственного агротехнологического университета». Киров, Октябрьский пр-т., 133

Электронная почта : Жданова Ольга Борисовна - oliabio@yandex.ru,
Часовских Ольга Владимировна - Veoli@yandex.ru, Окулова Ираида
Ивановна – Okulova_i@yandex.ru, Макарова Надежда Анатольевна -
kf7@kirovgma.ru, Мутошвили Лиа Решитовна kf7@kirovgma.ru, Сухих
Олеся Николаевна- Suhiho@yandex.ru

Аннотация

Внедрение современных информационных, в т.ч. дистанционных, технологий в изучение морфологических дисциплин требует от студентов постоянной готовности к изменению учебных целей, смыслов, перестройке способов взаимодействия с преподавателями и однокурсниками. В связи с этим возникает вопрос об адекватных методах диагностики психологического благополучия студентов как состояния. Цель статьи- провести анализ психологического благополучия студентов при проведении деловой игры "Брейн-Ринг".

Материалы и методы. Авторы статьи предлагают рассматривать психологическое благополучие личности студентов как состояние удовлетворенности различными сторонами своей жизнедеятельности, обусловленное уровнем самоактуализации личности, и использовать комплексный подход к его диагностике. Для диагностики психологического

благополучия личности студентов применялась методика «Шкала психологического благополучия» К. Рифф и отечественные методы при проведении игры брэйн-ринг.

Результаты. Показано, что в отечественной и зарубежной психологии практически не представлены концепции психологического благополучия личности студентов в интерактивных играх. В ходе эмпирического исследования обнаружена внутренняя согласованность применяемых диагностических методик для выявления уровня компонентов эмоционального и когнитивного психологического благополучия личности студентов при очно-дистантном обучении.

Заключение. Проведенное исследование показало необходимость активных форм обучения и их методологических оценок. Вместе с тем, оно представляет собой начало разработки проблемы. Полученный в нем фактический материал требует уточнения и проверки с привлечением значительно большей выборки, достаточной для строгого статистического анализа полученных данных. В дальнейшем планируется расширить предмет исследования путем выявления решающего фактора психологического благополучия личности студентов при изучении морфологических дисциплин.

Ключевые слова: познавательный интерес, активные формы обучения, дистант, деловая игра.

**Zhdanova Olga B.^{1,2}, Chasoskikh Olga V.^{1,2}, Okulova Iraida I.¹,
Makarova Nadezhda A.¹, Mutoshvili Lia R.¹, Suhih Olesya N.² (Kirov,
Russia) The importance of business games in the formation of
psychological well-being in the study of morphological disciplines**

Address: 1 - Department of Histology, Embryology and Cytology of the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 610000. Karl Marx, 137

2 - Department of Physiology of the Vyatka State Agrotechnological University. Kirov, Oktyabrsky Av., 133

E-mail: Zhdanova Olga Borisovna - oliabio@yandex.ru, Chasoskikh Olga Vladimirovna - Beoli@yandex.ru, Okulova Iraida Ivanovna – Okulova_i@yandex.ru, Makarova Nadezhda Anatolyevna - kf7@kirovgma.ru, Mutoshvili Lia Reshitovna kf7@kirovgma.ru, Suhih Olesya Nikolaevna- Suhiho@yandex.ru

Abstract Background The introduction of modern information technologies, including remote technologies, into the study of morphological disciplines requires students to be constantly ready to change educational goals, meanings, and to restructure ways of interacting with teachers and classmates. In this regard, the question arises about adequate methods of diagnosing the psychological well-being of students as a condition.

The purpose of the article is to analyze the psychological well-being of students during the business game "Brain-Ring".

Materials and methods. The authors of the article propose to consider the psychological well-being of students' personality as a state of satisfaction with various aspects of their life activity, due to the level of self-actualization of the individual, and to use an integrated approach to its diagnosis. To diagnose the psychological well-being of the students' personality, the method "Scale of psychological well-being" by K. Riff and domestic methods were used during the brain-ring game.

Results. It is shown that the concepts of psychological well-being of students' personality in interactive games are practically not presented in domestic and foreign psychology. In the course of an empirical study, the internal consistency of the diagnostic techniques used to identify the level of components of the emotional and cognitive psychological well-being of the personality of students in full-time and distance learning was found.

Conclusion. The conducted research has shown the need for active forms of education and their methodological assessments. At the same time, it represents the beginning of the development of the problem. The factual

material obtained in it requires clarification and verification with the involvement of a much larger sample sufficient for a rigorous statistical analysis of the data obtained. In the future, it is planned to expand the subject of the study by identifying the decisive factor of the psychological well-being of the personality of students in the study of morphological disciplines.

Keywords: cognitive interest, active forms of learning, distance learning, business game.

Введение. В условиях цифровой трансформации в системе преподавания высшей школы, применения дистанционных образовательных технологий возникает вопрос об адекватных диагностических методах оценки психологического благополучия студентов и стимуляции познавательного интереса. Проблема психологического благополучия личности студентов медицинских вузов как будущих врачей находится в центре внимания как отечественных, так и зарубежных ученых [1-5]. Однако, в настоящее время отсутствует единство во взглядах на дистанционные технологии в медицинских вузах, также до конца не разработаны способы психолого-педагогического обеспечения в условия высшей школы [5-9]. Впервые термин «психологическое благополучие личности» появляется в 1969 году в работе Н. Брэдберна «Структура психологического благополучия», а активно начинает разрабатываться в конце XX века в связи с развитием позитивной психологии и интереса к позитивному функционированию личности и к профилактике ее психологических проблем. Психологическое благополучие рассматривается как феномен, напрямую не связанный с переживанием чувства удовольствия, однако важного для развития личности и достижения ее жизненных целей. Основоположником данного подхода является американская ученая К. Рифф [12-14]. Ей удалось на основе анализа теорий личности А. Маслоу, К. Роджерса, Г. Олпорта, К.Г. Юнга, Э. Эриксона и других вычленить основные критерии психологически благополучного человека и создать собственную концепцию. К. Рифф показала, что психологическое благополучие личности значит «быть

самоактуализированным, индивидуализированным, полностью функционирующим и оптимально развитым» (Ryff, 2014), а также уметь ставить и достигать цели, реализовывать свой потенциал, и управлять потребностями (Ryff, 1996). Рифф (1995) выделяет 6 компонентов психологического благополучия личности: позитивные отношения (взаимоотношения с другими одногруппниками, в случае деловых игр это команда, творческий подход к созданию эмблем); автономия (чувство свободного волеизъявления – возможность персонального ответа и проведения оценки ответов других студентов); личностный рост (чувство роста и развития себя как личности в командном аспекте); цели и самопринятие (положительная оценка себя и своего прошлого). Несмотря на иной подход к решению данной проблемы, который сложился в отечественной психологии, основные виды субъективного благополучия перекликаются с Рифф: эмоциональное (радость, оптимизм, хорошее расположение духа, воодушевление), экзистенциальная деятельность (характеристики прилагаемых усилий для цели), удовлетворенность собой, степень удовлетворения базовых потребностей и социально-нормативное благополучие. В современной научной литературе практически не представлены целостные концепции, которые отражали бы единство теоретических положений и методов изучения стимуляции познавательного интереса и активных форм обучения в совместном формате (очным и дистантным) [10,11,15].

Цель исследования – провести анализ психологического благополучия студентов при проведении деловой игры "Брейн-Ринг".

Материалы и методы. Для проверки знаний по теме «Скелетные ткани» была проведена деловая игра "Брейн-Ринг: Хрящевая и костная ткани". Данная игра проводилась в рамках учебной дисциплины – «Гистология, эмбриология и цитология», раздел – «Общая гистология». Участниками были студенты 1 курса лечебного и педиатрического факультетов КГМУ после 2-х недельного обучения онлайн по теме «Соединительные ткани» и студенты по специальности «Технология пищевых продуктов» ВГАТУ. Вид игры по целевой направленности –

ситуационная, деловая игра с проблемной ситуацией, по степени «закрытости» - имитационная. При проведении игры помимо оценки психологического благополучия необходимо было сформировать знания о принципах строения и функционирования скелетных тканей и сформировать умение идентифицировать ткани и их разновидности.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения игры сформировали две команды: «Хрящевые ткани» и «Костные ткани». Участники – студенты двух команд от каждой подгруппы 1 курса лечебного и, педиатрического факультетов, изобразили тематическую эмблему команды. Ведущим был преподаватель. В каждой команде выбирался капитан, который мог корректировать ответ или помогать отвечающему. Время проведения составило от 40 до 45 минут (занимает место теоретического опроса в начале занятия). Место проведения - учебные аудитории на кафедре гистологии КГМУ и на кафедре физиологии ГАТУ. Помимо задачи закрепления представлений о микроскопической и субмикроскопической структуре, были поставлены в виде заданий:

1. Обучающие:
 - 1.1 Типы гистологических структур и клеточных сообществ
 - 1.2 Изучить классификацию тканей
 - 1.3 Изучить способы регенерации тканей
 - 1.4 Изучить морфофункциональные свойства
 - 1.5 Изучить классификацию, строение и свойства

По теме «Скелетные ткани» были даны ответы, причем их оценивали студенты из противоположных команд. Помимо теоретической части, оценивали практические навыки работы с гистологическими препаратами и электронограммами.

2 Практические навыки оценивались по скорости и качеству работы с микроскопом и электронограммами и по грамотной диагностике препаратов, при этом главными задачами являлись:

2.2 Развитие способности сопоставлять особенности микроскопического и субмикроскопического строения различных видов тканей с выполняемой ими функцией.

2.3 Развитие навыков микроскопирования, «чтения» гистологических препаратов и электронограмм

2.4 Развитие способности публичного выступления, умения отвечать на вопросы при решении ситуационных задач

Также помимо повышения интеллектуального уровня студентов, их творческого и созидательного потенциала и познавательного интереса, важной задачей стало создание психологического благополучия у студентов при изучении морфологических дисциплин. Помимо вышесказанных решались воспитательные задачи, такие как умение работать в команде и принять коллективное решение. Деловая игра была разбита на следующие этапы проведения: 1 - подготовительный – ознакомление обучающихся с условиями проведения игры, 2 - разделение учащихся на команды, 3 - выбор ими капитана команды, 4 - Организационный - собственно игра, во время которой происходит решение поставленных заданий, 5 - заключительный - обсуждение.

Условия игры: после прочтения вопроса и сигнала о начале времени обсуждения команды имеют в своём распоряжении 2 минуты, на некоторые объемные вопросы лимит времени может быть увеличен ведущим. Время обсуждения после неправильного ответа -1 минута. В каждом раунде разыгрывается 5 баллов. В случае неправильного ответа обеих команд баллы и вопросы не переносятся, в этом случае преподаватель зачитывает правильный ответ и объявляет о розыгрыше следующего раунда. На заключительном этапе проводили обсуждение и подведение итогов игры, оценивание учащихся, разбор ошибок. Оценки выставляет команда противника и преподаватель, затем баллы суммируются и выводится средний балл для выведения оценки за теоретическую часть занятия. Далее обсуждался формат игры и преподавания дисциплины. Предлагали анонимно ответить студентам на следующие вопросы:

1. Насколько Вы удовлетворены содержанием и методикой проведения данного занятия в целом? От 1 до 10 баллов (комментарий)

2. Насколько Вы удовлетворены общим стилем преподавания? От 1 до 10 баллов (комментарий)

3. Насколько вы удовлетворены использованием преподавателем активных методов обучения (моделирование процессов, кейсы, интерактивные лекции и т.п.)? От 1 до 10 баллов

4. Какой из разделов дисциплины Вы считаете наиболее сложным?

5. Какой из разделов дисциплины Вы считаете наиболее полезным, ценным с точки зрения дальнейшего обучения и применения в последующей практической деятельности?

6. Что бы Вы предложили изменить в методическом и содержательном плане для совершенствования преподавания данной дисциплины?

В итоге 90% студентов высоко оценили работу преподавателей кафедры, большинство (95%) было заинтересовано в использовании преподавателем активных методов обучения. Наиболее сложным разделом студенты КГМУ считали эмбриологию (85%), а студенты ВГАТУ – морфологию и физиологию возбудимых тканей. По данным разделам студенты предлагали провести занятия с элементами моделирования процессов, а наиболее полезным большинство (95%) опрошенных назвали изучение темы «Кровь и лимфа». Обратная связь, полученная от студентов важна не только для совершенствования педагогического процесса, но также важна эмоциональная оценка и непосредственное переживание студентами удовлетворенности различными сторонами своей жизнедеятельности при изучении морфологических дисциплин и оценке результатов их преподавателем и однокурсниками. Когнитивный компонент представляет собой интеллектуальную оценку человеком степени развития личностных характеристик и их самореализации и тесно связан с текущими оценками преподавателя и промежуточными аттестациями, а психологическое благополучие при проведении

обучающих игр студентов предлагается рассматривать как субъективное переживание удовлетворенности различными сторонами своей жизнедеятельности.

Заключение. Использование в преподавании деловых игр позволяет повысить психологическое благополучие студентов. Коррективы несомненно должны вноситься в образовательный процесс в зависимости от курса и этапа обучения в вузе. При введении элементов дистантного обучения среди студентов 1 курса важно формировать позитивные отношения с окружающими, и что особенно важно, с преподавателем. При подведении итогов проведенного сравнительного анализа подходов к изучению психологического благополучия личности студентов (по Рифф и психологами отечественной школы). Обобщая результаты их сравнительного анализа, можно говорить о том, что каждый подход имеет свои преимущества и ограничения, в связи с чем, могут быть использованы как взаимодополняющие для получения более объективных данных о психологическом благополучии личности. В данном исследовании мы используем термин «психологическое благополучие личности» как удовлетворенности различными сторонами своей жизнедеятельности и жизнью в целом, обусловленное уровнем самоактуализации личности. В результате выявляется 2 компонента: 1) эмоциональный (эмоциональная оценка и удовлетворенности различными сторонами своей жизнедеятельности и жизнью в целом) и 2) когнитивный (интеллектуальная оценка). Для диагностики уровня психологического благополучия личности студентов мы предлагаем использовать обратную связь в виде опросников. В случае расхождения уровня эмоционального и когнитивного компонентов, для выведения итогового уровня психологического благополучия личности студентов необходимо в большей степени опираться на эмоциональный компонент. Полученный в данном исследовании материал требует дальнейшего уточнения и совершенствования обработки обратной связи с привлечением значительно большей выборки и статистического анализа полученных данных. В дальнейшем планируется расширить предмет исследования

путем выявления решающего фактора психологического благополучия студентов при изучении морфологических дисциплин.

Список литературы

1. Амбросова Д.Г., Митрофанова О.Г. Взаимосвязь ценностных ориентаций и психологического благополучия у белорусских студентов // Огарев-Online. 2019. №1. С. 1-5. Ambrosova D.G., Mitrofanova O.G. Interrelation of value orientations and psychological well-being among Belarusian students // Ogarev-Online. 2019. No. 1. pp. 1-5.

2. Бенко Е.И. Субъективное благополучие человека, переживающего нормативный кризис развития личности: Дис. канд. психол. наук. Челябинск, 2017. 183 с. Benko E.I. Subjective well-being of a person experiencing a normative crisis of personality development: Dis. cand. psychological sciences. Chelyabinsk, 2017. 183 p.

3. Борисов Г.И. Подходы к изучению психологического благополучия // Психология образования: современный вектор развития: монография/ науч. ред. С.Б. Малых, Т.И. Тихомирова. Екатеринбург, 2020. С. 157-174. Borisov G.I. Approaches to the study of psychological well-being // Psychology of education: a modern vector of development: monograph/ scientific ed. S.B. Malykh, T.I. Tikhomirov. Yekaterinburg, 2020. pp. 157-174.

4. Водопьянова Н.Е. Психологическое благополучие студентов с позиции субъектноресурсного подхода (на примере студентов-психологов) // Психология образования: современный вектор развития. Екатеринбург-2020-С. 175-198. Vodopyanova N.E. Psychological well-being of students from the perspective of a subject-resource approach (on the example of student psychologists) // Psychology of education: a modern vector of development. Yekaterinburg- 2020-pp. 175-198.

5. Водяха С.А. Предикторы психологического благополучия студентов// Педагогическое образование в России. 2013. №1. С. 70-74. Vodiakha S.A. Predictors of psychological well-being of students// Pedagogical education in Russia. 2013. No. 1. pp. 70-74.

6. Герасимова А.С., Обознов А.А. Особенности психологического

благополучия руководителей структурных подразделений вуза// Педагогика и психология образования- 2019-№1-С. 70-85. Gerasimova A.S., Oboznov A.A. Features of psychological well-being of heads of structural divisions of the university// Pedagogy and Psychology of Education- 2019-No. 1-pp. 70-85.

7. Григоренко Е.Ю. Психологическое благополучие студентов и определяющие его факторы // Проблемы развития территории. 2009-№48. С. 98-105. Grigorenko E.Y. Psychological well-being of students and its determining factors // Problems of territory development. 2009-No. 48. pp. 98-105.

8. Жданова О.Б., Окулова И.И., Сунцова Н.А., Ковалева Л.К., Часовских О.В., Мутушвили Л.Р., Рохина И.П. КОНЦЕПЦИЯ КОНКУРСА КАК МЕТОД ВОСПИТАТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ//В сборнике: Гистология. клиническая и экспериментальная морфология. сборник трудов второй научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 30-летию Кировского ГМУ. 2017. С. 11-14. Zhdanova O.B., Okulova I.I., Suntsova N.A., Kovaleva L.K., Chasskikh O.V., Mutoshvili L.R., Rokhina I.P. THE CONCEPT OF THE COMPETITION AS A METHOD OF EDUCATIONAL WORK//In the collection: Histology. clinical and experimental morphology. proceedings of the second scientific and practical conference of students and young scientists with international participation dedicated to the 30th anniversary of the Kirov State Medical University. 2017. pp. 11-14.

9. Карапетян Л.В. Исследование благополучия в отечественной психологии //Вестник КГПУ им. В.П. Астафьева. 2017. №1. С.132-137. Karapetyan L.V. The study of well-being in Russian psychology //Bulletin of the KSPU named after V.P. Astafyev. 2017. No. 1. pp.132-137.

10. Сунцова Н.А., Окулова И.И., Жданова О.Б., Часовских О.В., Ковалева Л.К., Мутушвили Л.Р. Студенческие научные конференции как метод познавательной деятельности студентов//Научное обозрение. Педагогические науки. 2018. № 4. С. 41-46. Suntsova N.A., Okulova I.I., Zhdanova O.B., Chasskikh O.V., Kovaleva L.K., Mutoshvili L.R. Student

scientific conferences as a method of cognitive activity of students//Scientific review. Pedagogical sciences. 2018. No. 4. pp. 41-46.

11. Ryff C.D Psychological well-being revisited: advances in science and practice life // Psychother-Psychosom. 2014. Vol. 83. №1. P. 10-28.

12. Ryff C.D,Singer B.H. Psychological wellbeing: meaning, measurement, and implications for psychotherapy research // Psychother Psychosom. 1996. Vol. 65. №1. P. 14-23.

13. Ryff C.D., Keyes C.L.M. The structure of psychological well-being revisited // Journal of Personality and Social Psychology. 1995. Vol. 69. №4. P. 719-727.

14. Zhdanova O., Sheshunov I., Mazina N., Byeloribkina O., Imbryakova I., Kalinina O. The role of educational scientific program "step into the future" in the forming of potential researcher in the field of ultrahigh dilutions//International Journal of High Dilution Research. 2013. T. 12. № 44. C. 154-155.

Куренков Евгений Л. ¹, Макарова Виктория В. ¹ (Челябинск, Россия)

Возрастные особенности эластических волокон межпозвонкового диска L5S1 у человека

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/12>

Адрес: ¹ Кафедра анатомии и оперативной хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Россия,

Электронная почта: Виктория В. Макарова – makarova.nadezhdachel@mail.ru;

Аннотация:

Цель: Оценить количество эластических волокон в передней и задней зонах межпозвонкового диска L5S1 у лиц зрелого и пожилого возраста.

Материалы и методы: Исследование задней зоны межпозвонкового диска L5S1 проведено на гистологическом материале от 12 пациентов, оперированных по поводу грыж межпозвонковых дисков. Фрагменты передней зоны межпозвонковых дисков L5S1 (включая пульпозное ядро и фиброзное кольцо) изъяты в ходе 12 случаев аутопсий. Образцы каждой группы разделили на две возрастные подгруппы: от лиц зрелого возраста (34 – 52 года для передней и 35 – 51 год для задней зон межпозвонкового диска L5S1) и от лиц пожилого и старческого возраста (60 – 94 года и 58 – 77 лет, соответственно). Подготовка всех гистологических срезов к исследованию и окрашивание гематоксилином-эозином, по методу Вейгерта проводили по стандартной методике. Статистический анализ проводили в программе Statistica 10.0 с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты: Результаты сравнения количества эластических волокон на 1 мм² в передней зоне, в свою очередь, показали отсутствие статистически значимых различий между обеими возрастными подгруппами ($p=0,9323$). Аналогичные результаты были получены в

отношении задней зоны межпозвонковых дисков L5S1 у пациентов, в возрасте 35 – 51 год, по сравнению с пациентами, в возрасте 58 – 77 лет ($p=0,5522$). Сравнение числа эластических волокон между передней и задней зонами межпозвонковых дисков в пределах одного возрастного периода также не обнаружило статистически значимых различий ($p=0,7989$ в подгруппах лиц зрелого возраста и $p=0,4447$ в подгруппах лиц пожилого и старческого возраста).

Заключение: Полагаем, что постоянство числа эластических волокон играет ведущую роль в реализации и сохранении упругих свойств межпозвонкового диска, как ключевой составляющей позвоночно-двигательного сегмента. Вероятно, по этой причине не обнаружено выраженных изменений числа эластических волокон на единицу площади в обеих возрастных подгруппах.

Отсутствие различий по количеству эластических волокон в передней и задней зонах межпозвонкового диска, скорее всего, было связано с тем, что позвоночно-двигательный сегмент должен обладать не только подвижностью, но и равнопрочностью, а это обеспечивается однородностью структуры, препятствующей появлению концентраторов напряжений.

Ключевые слова: эластические волокна, межпозвонковый диск

Евгений Л. Куренков¹, Виктория В. Макарова¹(Chelyabinsk, Russia)

Aged-related features of elastic fibers in human intervertebral disc L5S1

Address: Department of anatomy and operative surgery of South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia,

Email: Viktoriya V. Makarova – makarova.nadezhdachel@mail.ru ;

Abstract Background:

Aim: To evaluate elastic fibers' number in anterior and posterior areas of intervertebral disc L5S1 in mature and in elderly and senile individuals.

Materials and methods: The study of intervertebral disc L5S1 posterior area was carried out on histological material from 12 patients operated on account of intervertebral disc's hernia. Fragments of intervertebral disc L5S1 anterior area (including nucleus pulposus and annulus fibrous) were removed during 12 autopsies. The samples of each group were divided into two subgroups: from mature individuals (34 – 52 years for anterior and 35 – 51 years for posterior areas) and from elderly and senile individuals (60 – 94 years for anterior and 58 – 77 years for posterior areas). Preparation of all samples for exploration and staining with hematoxylin-eosin and Weigert method, were carried out according to standard procedure. Statistical analysis was realized in application Statistica 10.0 using Mann-Whitney U-test. The differences were considered statistically significant at $p \leq 0,05$.

Results: The results of elastic fiber number per 1 mm^2 comparing showed no statistically significant differences between age subgroups of anterior area ($p=0,9323$). Similar results were found in intervertebral disc L5S1 posterior area in individuals 35 – 51 years old compared with individuals 58 – 77 years old ($p=0,5522$). Comparison of elastic fiber number between anterior and posterior areas of intervertebral discs within the same age period also didn't find statistically significant differences ($p=0,7989$ in mature individuals subgroups and $p=0,4447$ in elderly and senile individuals subgroups).

Conclusion: We suggest that constancy elastic fiber number plays leading role in realization and hold of intervertebral disc elastic properties as a key component in functional spinal unit. Probably for this reason, there weren't visible changes in elastic fiber number per 1 mm^2 in both age subgroups. Absence of statistically significant differences between anterior and posterior areas of intervertebral discs was most likely due to fact that functional spinal unit must have not only mobility, but also equal strength, and this is provided by structural homogeneous that prevents stress concentrators appearance.

Key words: elastic fibers, intervertebral disc

Введение. Вертеброгенные болевые синдромы сохраняют одну из лидирующих позиций среди всех нозологий в общемировой популяции. Их распространенность достигает 78% у лиц моложе 60 лет и 94% среди лиц старше 70 лет [1, 2]. Это ведет к необратимому росту доли затрат в данном секторе системы государственного здравоохранения [2]. Главным источником проблемы является позвоночно-двигательный сегмент, а точнее один из основных его компонентов – межпозвонковый диск. Особенности строения и биомеханики межпозвонкового диска подразумевают постоянное восприятие как статических, так и динамических знакопеременных нагрузок в пределах упругих деформаций, что приводит в конечном итоге к возникновению структурных изменений и появлению остаточных деформаций [3]. Функциональные возможности межпозвонкового диска определяются главным образом его упругими свойствами, которые, в свою очередь, обеспечиваются эластическими волокнами.

Исследования, посвященные морфологии эластических волокон в межпозвонковом диске крайне немногочисленны. Они, как правило, не позволяют выделить устойчивых закономерностей поскольку имеют либо большой срок давности, либо осуществляются на животных [4, 5]. Однако экстраполяция результатов полученных на животных не корректна, так как анатомия и биомеханика позвоночно-двигательного сегмента заметно отличается от таковой у человека. В качестве дальнейшего этапа исследований необходимо рассмотреть морфологическую характеристику эластических волокон в рамках возрастных изменений. Предметом исследования был выбран межпозвонковый диск L5S1, который в силу особенностей биомеханики подвергается воздействию максимальных статических и динамических компрессионных нагрузок, по сравнению с межпозвонковыми дисками других позвоночно-двигательных сегментов.

Цель. Оценить количество эластических волокон в передней и задней зонах межпозвонкового диска L5S1 у лиц зрелого и пожилого возраста.

Материалы и методы. Исследование задней зоны межпозвонкового диска L5S1 проведено на гистологическом материале, полученном в ходе оперативных вмешательств в условиях нейрохирургического ГБУЗ «Областная клиническая больница №3» г. Челябинска по поводу грыж межпозвонковых дисков от 12 пациентов. Возраст пациентов варьировал от 35 до 77 лет, медиана возраста составила 48,5 (43,0; 58,8) лет.

Образцы передней зоны межпозвонковых дисков L5S1 (включая пульпозное ядро и фиброзное кольцо) изъяты в ходе 12 случаев аутопсий в условиях ГБУЗ Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы. Возраст умерших лиц варьировал в промежутке от 34 до 94 лет, медиана возраста составила 61,0 (50,5; 71,8) год. В исследования не включали лиц с травмами и инфекционно-воспалительными заболеваниями позвоночника.

Образцы каждой группы разделили на две возрастные подгруппы: от лиц зрелого возраста (34 – 52 года для передней и 35 – 51 год для задней зон межпозвонкового диска L5S1) и от лиц пожилого и старческого возраста (60 – 94 года и 58 – 77 лет, соответственно).

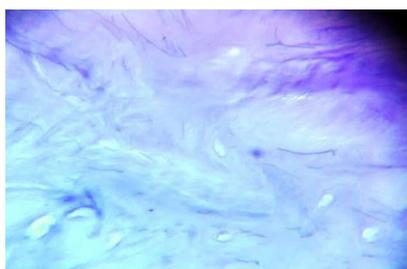
Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 15.11.2019 г.).

Подготовка всех гистологических срезов к исследованию и окрашивание гематоксилином-эозином, по методу Вейгерта проводили по стандартной методике с использованием готовых наборов реактивов (BioVitrum, Россия) на базе ГБУЗ ЧОПАБ на автоматическом гистологическом мультитейнере Tissue-Tek DRS 2000 (Sakura Seiki Co. Ltd, Япония) и на автомате окрашивания Leica Autostainer XL ST5010 (Leica Biosystems Nussloh GmbH, Германия).

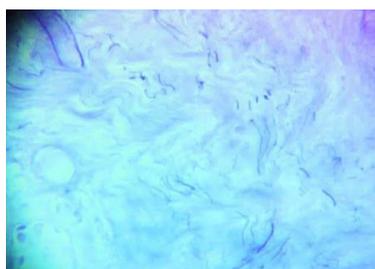
Визуальный анализ осуществляли с помощью светового микроскопа Levenhuk 870T (Levenhuk Inc., США), а фотосъемку гистологических срезов – цифровой камерой Topcam (Китай) с последующей компьютерной морфометрией с применением программы ImageJ 2.0.0-rc-43/1.50e.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 10.0 с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

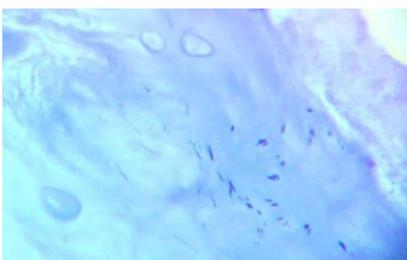
Результаты и их обсуждение. Все полученные гистологические срезы представляли собой волокнистый хрящ с признаками дегенеративных изменений.



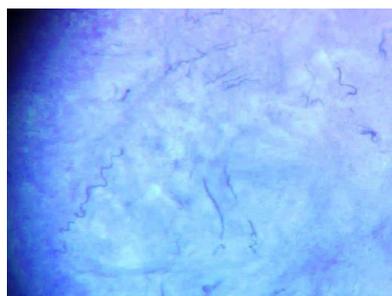
А



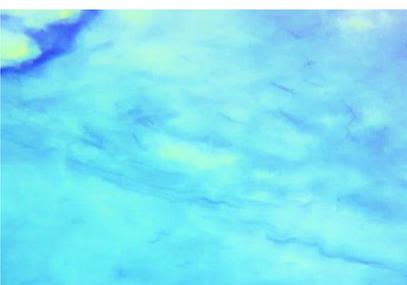
Б



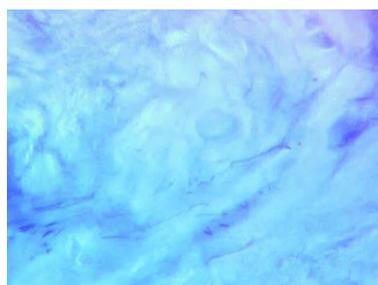
В



Г



Д



Е

Рисунок 1 – Эластические волокна межпозвонкового диска L5S1 (увеличение объектива x40, окраска по Вейгерту): А – передняя зона, возраст умершего 46 лет; Б – задняя зона, возраст пациента 35 лет; В – передняя зона, возраст умершего 61 год; Г – задняя зона, возраст пациента 61 год; Д – передняя зона, возраст умершего 83 года; Е – задняя зона, возраст пациента 77 лет.

Таблица I

Число эластических волокон в передней и задней зонах межпозвонковых дисках L5S1 (на 1 мм²)

передняя зона, anterior area, n=12	задняя зона, posterior area, n=12	P-уровень, P-level
775,0 (375,0; 1395,8)	700,0 (375,0; 1158,3)	0,8398

Далее попытались найти закономерности в распределении эластических волокон по плоскости среза в зависимости от возраста. Результаты сравнения количества эластических волокон на 1 мм² в передней зоне, в свою очередь, показали отсутствие статистически значимых различий между обеими возрастными подгруппами (таблица II).

Таблица II

Возрастные различия по числу эластических волокон на 1 мм² в передней зоне межпозвонковых дисков L5S1

34 – 52 года, 34 – 52 years, n=4	60 – 94 года, 60 – 94 years, n=8	P-уровень, P-level
775,0 (662,5; 1037,5)	933,3 (345,8; 1395,8)	0,9323

Аналогичные результаты были получены в отношении задней зоны межпозвонковых дисков L5S1 у пациентов, в возрасте 35 – 51 год, по сравнению с пациентами, в возрасте 58 – 77 лет (таблица III).

Таблица III

Возрастные различия по числу эластических волокон на 1 мм² в задней зоне межпозвонковых дисков L5S1

35 – 51 год, 35 – 51 years, n=8	58 – 77 лет, 58 – 77 years, n=4	P-уровень, P-level
675,0 (329,2; 962,5)	700,0 (550,0; 1829,2)	0,5522

Сравнение числа эластических волокон между передней и задней зонами межпозвонковых дисков в пределах одного возрастного периода также не обнаружило статистически значимых различий (таблицы 4 и 5).

Таблица IV

Число эластических волокон в передней и задней зонах межпозвонковых дисках L5S1 у лиц зрелого возраста, на 1 мм²

передняя зона, anterior area, 34 – 52 года, 34 – 52 years, n=4	задняя зона, posterior area, 35 – 51 год, 35 – 51 years, n=8	P-уровень, P-level
775,0 (662,5; 1037,5)	675,0 (329,2; 962,5)	0,7989

Таблица V

Число эластических волокон в передней и задней зонах межпозвонковых дисках L5S1 у лиц пожилого и старческого возраста, на 1 мм²

передняя зона, anterior area, 60 – 94 года, 60 – 94 years, n=8	задняя зона, posterior area, 58 – 77 лет, 58 – 77 years, n=4	P-уровень, P-level
933,3 (345,8; 1395,8)	700,0 (550,0; 1829,2)	0,4447

Таким образом, несмотря на то, что межпозвонковый диск является лишь частью структурно-функциональной единицы позвоночного столба, он играет важную роль в биомеханике движений. При этом его стабилизирующими структурами являются две группы связок: продольные

(передняя и задняя) и сегментарные, соединяющие дуги позвонков; а увеличивающимися объем движений – фасеточные суставы [3].

Передняя и задняя зоны межпозвонковых дисков в процессе жизненного цикла испытывают далеко не одинаковые объемы и величины компрессионных нагрузок, но распределение эластических волокон на единицу площади в них было идентично у лиц как зрелого, так и более старшего возраста.

Выводы. Полагаем, что постоянство числа эластических волокон играет ведущую роль в реализации и сохранении упругих свойств межпозвонкового диска, как ключевой составляющей позвоночно-двигательного сегмента. Вероятно, по этой причине не обнаружено выраженных изменений числа эластических волокон на единицу площади в обеих возрастных подгруппах.

Отсутствие различий по количеству эластических волокон в передней и задней зонах межпозвонкового диска, скорее всего, было связано с тем, что позвоночно-двигательный сегмент должен обладать не только подвижностью, но и равнопрочностью, а это обеспечивается однородностью структуры, препятствующей появлению концентраторов напряжений.

Список литературы:

1. Abu-Awwad, A. et al. Morphometric characteristics of fibrocartilaginous tissue in herniated intervertebral. Rom J of Morphol Embriol., 60 (2):629-634, 2019.
2. Mukasa, D. & Sung, J. A prediction model of low back pain risk: a population based cohort study in Korea. Korean J Pain., 33 (2):153-165, 2020.
3. Капанджи, А.И. Позвоночник: физиология суставов. Пер. с фр. Москва, Эксмо, 2017. Kapandzhi A.I. Pozvonochnik: fiziologiya sustavov. Per. s fr. Moskva, Eksmo, 2017.
4. Tavakoli J., Diwan A.D., Tipper J.L. Elastic fibers: the missing key to improve engineering concepts for reconstruction of the nucleus pulposus in the intervertebral disc. Acta Mater., 113:407-416, 2020.

5. Johnson E.F.; Berryman H.; Mitchel R. & Wood W.B. Elastic fibers in the annulus fibrosus of the adult human intervertebral disc. A preliminary report. *J. Anat.*, 143:57-63, 1985.

6. Smith L.J. & Fazzalari N.L. Regional variations in the density and arrangement of elastic fibers in the annulus fibrosus of human lumbar disc. *J. Anat.*, 209 (3):359-367, 2006.

7. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). В 2 т. Т. II. Под ред. Академика РАН и РАМН С.П. Миронова. Москва, Известия, 2010. Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya). V 2 t. T. II. Pod red. Akademika RAN i RAMN S.P. Mironova. Moskva, Izvestiya, 2010.

Ладыгин Константин В. ¹, Яшина Ирина Н. ¹, Клочкова
Светлана В. ², Ладыгина Аделина И. ³, Яшин Федор Д. ¹.

(Курск, Москва, Белгород, Россия)

**Динамика оптической плотности первого ребра у мужчин в
возрастном аспекте**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/13>

Адрес: ¹ кафедра анатомии человека Курского государственного
медицинского университета, 305041, Россия, Курская область, г. Курск, ул.
К. Маркса, д.3., ² кафедра анатомии человека Российского университета
дружбы народов, 117198, ЮЗАО, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, ³
Медицинский институт, факультет «Лечебное дело и педиатрия» НИУ
БелГУ, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85.

Электронная почта: Константин В. Ладыгин - kos-lad1991@mail.ru,
Ирина Н. Яшина - bik2709@rambler.ru, Светлана В. Клочкова -
svetlana.chava@yandex.ru, Аделина И. Ладыгина -
adelina_ladigina@mail.ru, Федор Д. Яшин - fedaryashin@yandex.ru.

Аннотация: целью работы явилось изучение динамики изменения
оптической плотности костной ткани первого ребра у мужчин в разных
возрастных группах, без признаков остеопороза. Исследование выполнено
на томограммах органов грудной клетки 102 мужчин, в возрасте до 70 лет.
Измерения на томограммах проводились в аксиальной (горизонтальной)
плоскости с помощью программы RadiAnt. Результаты остеометрии
обрабатывались статистическими методами с помощью пакета Statistika
13.0: оценивалась ширина интерквартильного диапазона (1Q–3Q). На
сканах измерялись оптическая плотность бугорка первого ребра,
переднего конца костной части первого ребра, основания клювовидного
отростка лопатки. Отмечается разная динамика потери плотности костной
ткани, которая отражает возрастную изменчивость на фоне разной
функциональной нагрузки данных структур.

Ключевые слова: первое ребро, основание клювовидного отростка лопатки, оптическая плотность костной структуры.

Konstantin V. Ladygin^{1*}, **Irina N. Yashina**¹, **Svetlana V. Klochkova**², **Adelina I. Ladygina**³, **Fedor D. Yashin**¹. (Kursk, Moscow, Belgorod, Russia) **Dynamics of the optical density of the first rib in men in the age aspect.**

Address: ¹ Department of Human Anatomy of the Kursk State Medical University, 305041, Russia, Kursk region, Kursk, K. Marx str., 3., ² Department of Human Anatomy of the Peoples' Friendship University of Russia, 117198, YUZA O, Moscow, Miklukho-Maklaya str., ³ Medical Institute, Faculty of Medicine and Pediatrics" NRU BelSU, 308015, Belgorod region, Belgorod, Pobedy str., 85.

Email: Konstantin V. Ladygin - kos-lad1991@mail.ru, Irina N. Yashina - bik2709@rambler.ru, Svetlana V. Klochkova - svetlana.chava@yandex.ru, Adelina I. Ladygina - adelina_ladigina@mail.ru, Fedor D. Yashin - fedaryashin@yandex.ru .

Abstract Background: The aim of the work was to study the dynamics of changes in 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 102 men, aged up to 70 years. Measurements on tomograms were carried out in the axial (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 interquartile range (1Q–3Q) was estimated. The scans measured the optical density of the tubercle of the first rib, the anterior end of the bony part of the first rib, the base of the cranial process of the scapula. There is a different dynamics of bone density loss, which reflects age variability against the background of different functional load of these structures.

Keywords: the first rib, the base of the cranial process of the scapula, the optical density of the bone structure.

Введение. Опорно-двигательный аппарат формируется в определенной зависимости от его функциональной нагрузки. Различная степень двигательной активности с разными морфофункциональными характеристиками организма должна оказывать разнообразное влияние на оптическую плотность костной структуры. Механические свойства костной ткани главным образом детерминируются ее минеральной плотностью [1].

По данным авторов Л.Ю. Хамнуева, О.В. Шагун, 2009 г. в среднем пик костной массы формируется к 20 годам [5]. Минасов Т.Б., Филатова Л.Р. и др., отмечают, что при достижении пика костной массы наступает относительно короткий период равновесия темпов костной резорбции и костного формирования (возраст с 25 до 35 лет), а затем начинается закономерная потеря костной массы [2]. По данным Полякова Ю. В. и соавт. частота развития остеопороза у мужчин в возрасте до 70 лет являлась стабильно низкой, затем наблюдался значительный рост заболеваемости: с 3,06% до 30,30% [4.].

Первое ребро является частью каркаса грудной клетки (ГК). Его функциональная активность должна отражаться на величине оптической плотности костной структуры бугорка и переднего конца костной части первого ребра, основания клювовидного отростка лопатки. Пояс верхней конечности, в том числе и лопатку, нельзя рассматривать изолированно по отношению от сопряженной рядом верхней апертуры ГК. Доказана асимметричная функциональная нагрузка на уровне проксимального эпифиза плечевой кости, при котором связочный аппарат ключицы пассивно транслирует нагрузки на первое ребро [7]. В результате прикрепления множества мышц и связок, первое ребро активно принимает участие в акте дыхания за счет работы лестничных мышц, межреберных мышц, движения ребра в реберно-позвоночных суставах, подвижности реберного хряща и грудины. Так же первое ребро играет стабилизирующую роль для подключичного сосудисто-нервного пучка.

В связи с этим, целью нашей работы явилось выявление динамики изменения оптической плотности костной ткани первого ребра у мужчин в разных возрастных группах, без признаков остеопороза.

Материалы и методы. Исследование выполнено на томограммах органов грудной клетки 102 мужчин, в возрасте от 10 до 70 лет, с периодизацией 10 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. Отбор пациентов проводился на основании отсутствия признаков деформацией и заболеваний опорно-двигательного аппарата, 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 трех плоскостях с помощью программы RadiAnt. Результаты остеометрии обрабатывались статистическими методами с помощью пакета Statistika 13.0: оценивалась ширина интерквартильного диапазона (1Q–3Q).

На сканах измерялись оптическая плотность бугорка первого ребра, переднего конца костной части первого ребра, основания клювовидного отростка лопатки (рисунки 1–3) в аксиальной (горизонтальной) плоскости с обеих сторон.

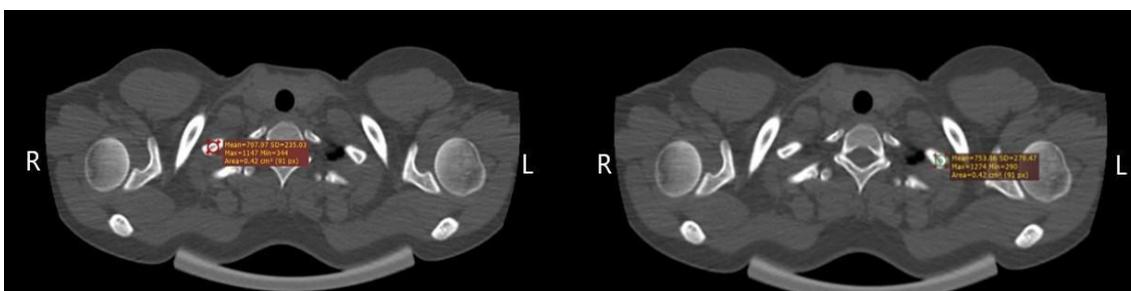


Рисунок 1. Измерение оптической плотности костной ткани на уровне бугорка первого ребра.

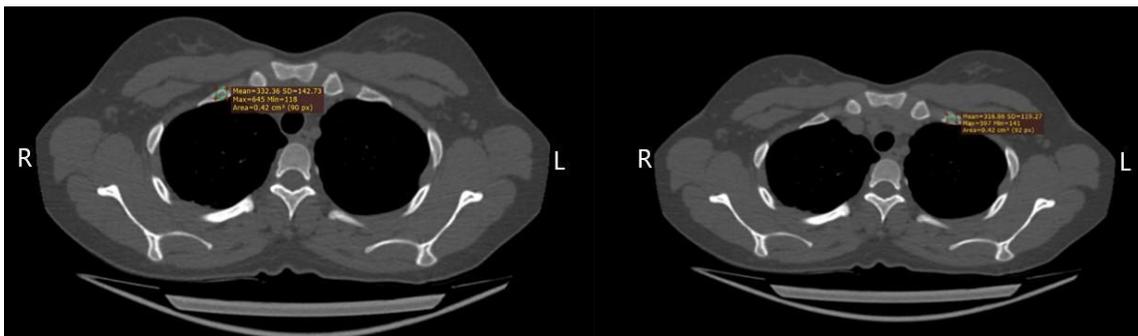


Рисунок 2. Измерение оптической плотности костной ткани на уровне переднего края костной части первого ребра.

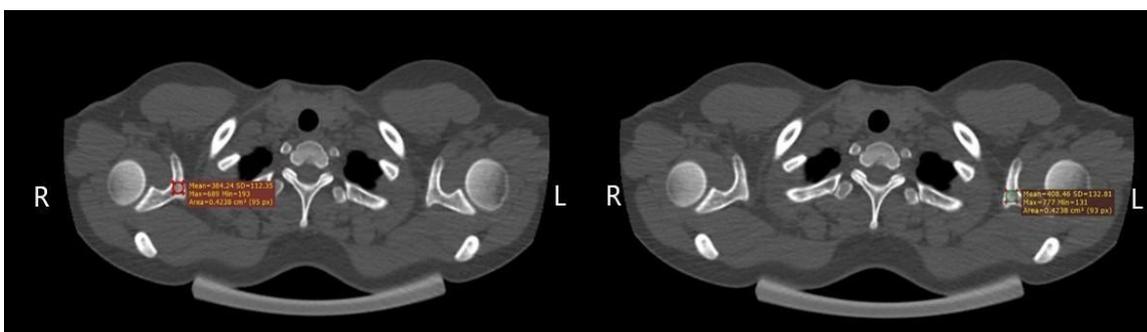


Рисунок 3. Измерение оптической плотности костной ткани на уровне основания клювовидного отростка лопатки

Для изменения оптической плотности костной ткани использовался инструмент ROI. По данным методических рекомендаций 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 [3]. 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 [6].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия используется по показаниям и не учитывает общую популяцию людей, таким образом, искажается информация плотности костной ткани. Учитывая современную

эпидемиологическую обстановку, обусловленную пандемией Covid-19, отмечается большое количество исследований спиральной компьютерной томографии ГК, при которых можно проанализировать рентгеноденситометрические характеристики костных структур большому количеству людей. Было проведено достаточно большое количество исследований изучающих плечевую, бедренную, подвздошную кости, кости предплечья, позвонки, челюсти для определения анатомической реперной точки. Иностранные ученые до сих пор находятся в поиске реперной структуры для определения минеральной плотности костной массы у людей.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования обнаружено снижение плотности костной ткани с возрастом, не зависимо от участков исследования ГК. Отдельно были оценены правая и левая стороны. Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1.

Таблица I

Распределение томограмм грудной клетки мужчин в зависимости от возраста

Возраст	До 10 лет	10-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-70 лет
Количество лиц мужского пола	8	22	8	23	17	11	13
Всего	102						

В нашем исследовании диапазон плотности бугорка первого ребра у лиц в разных возрастных группах варьировал от +300HU до +750HU (таблица 2). В основании клювовидного отростка лопатки плотностные характеристики представляются в диапазоне от +150HU до +500HU. Оптическая плотность на уровне переднего конца первого ребра от +50HU до +440HU. 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.

Таблица II

Значения оптической плотности первого ребра и основания клювовидного отростка лопатки

	Возраст, лет	Плотность основания клювовидного отростка лопатки		Плотность бугорка первого ребра		Плотность переднего конца первого костной части первого ребра	
		R	L	R	L	R	L
M	До 10	274,62	263,87	603,62	639,12	293,12	360,62
Q1-Q3		244,5-292,5	201,5-310	576,2-641,5	562,5-680,75	266,75-312,75	320,75-371,75
Me		252,5	275,5	611	622	284	333,5
M	10-19	352,68	355,77	510,95	495,68	271,045	302,18
Q1-Q3		243-421	268,25-403,75	392,5-583,75	343,75-594,75	245,25-309,75	271,75-336
Me		308	324	467,5	481	270,5	298
M	20-29	292,12	364,5	425,62	463,75	214,62	250,37
Q1-Q3		237,75-373,5	294,25-424,25	333-507,75	352,25-588,25	176,5-261,25	189,5-293,25
Me		257	385	451,5	463,5	223	248,5
M	30-39	295,82	315,86	411,30	414,73	223,69	244,86
Q1-Q3		229,5-353	257-350,5	335-494,5	349-470	166-290	163-337
Me		300	314	380	419	204	222
M	40-49	240,47	322,52	414,70	392,23	261,58	333,29
Q1-Q3		119-347	249-375	290-443	269-492	170-321	181-414
Me		271	296	400	412	250	273
M	50-59	275,72	221,63	306,36	320,27	249,81	290,63
Q1-Q3		169-364,5	141,5-271	258-361,5	232-388	149,5-322,5	218,5-351,5
Me		271	197	347	299	231	263
M	60-70	172,84	182,38	291,76	333,38	162,53	217,69
Q1-Q3		123-179	109-269	241-315	266-402	71-177	114-299
Me		171	174	293	297	153	172

Бугорок первого ребра постепенно и симметрично теряет плотность во всех возрастных группах, с более выраженным снижением оптической плотности костной ткани в возрастных группах 40-49 лет и 60-70 лет (рис.1). Обращает на себя внимание высокая плотность костной структуры в первой возрастной группе. Это может быть связано у растущего ребенка с неодинаковым развитием разных отделов скелета: перед наступлением пубертатного периода нижние конечности растут быстрее, чем туловище [8]. Практически аналогичная картина изменчивости плотности отмечается на уровне переднего конца первого ребра с двух сторон.

В области основания правого клювовидного отростка лопатки отмечается волнообразная потеря оптической плотности с пиком костной массы во второй возрастной группе и менее выраженными явлениями в пятой и шестой возрастной группах. Что может быть связано с активным функциональным движением плечевого пояса. В основании клювовидного отростка левого ребра другая динамика потери плотности кости, с пиком оптической плотности в третьей и пятой возрастных группах.

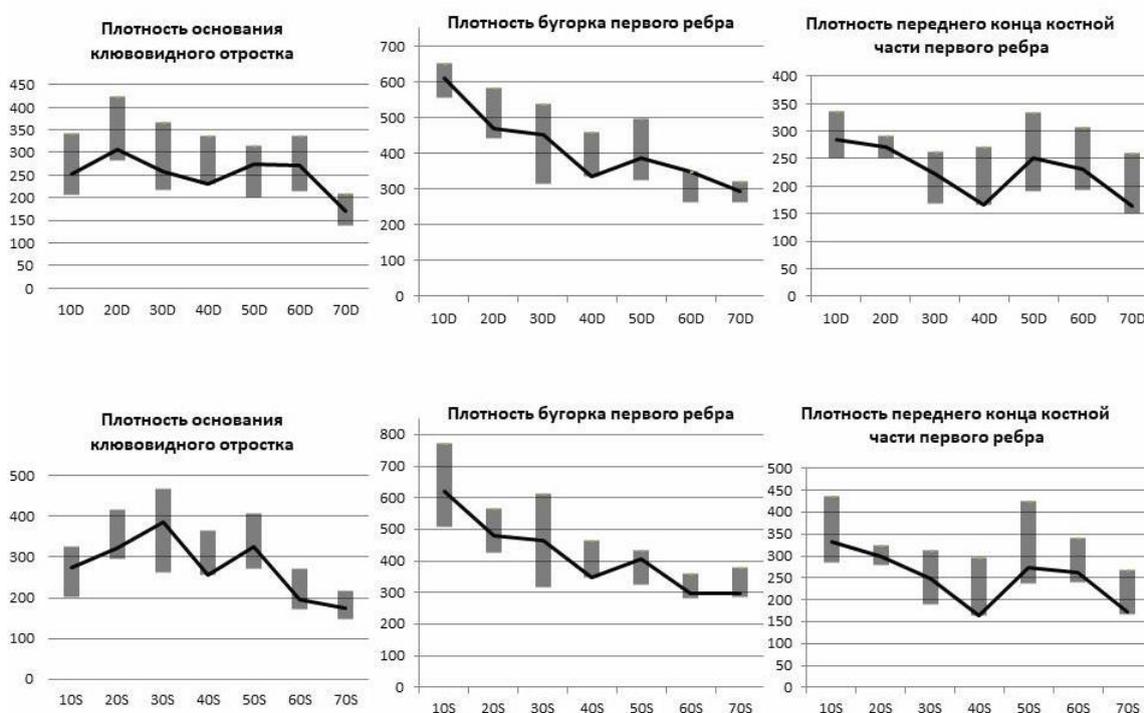


Рисунок 1. Динамика плотностных показателей исследуемых областей у лиц с разными возрастными категориями

Заключение. Разная динамика потери плотности костной ткани, отражает возрастную изменчивость на фоне разной функциональной нагрузки данных структур. 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 ГК и произведенных прицельно.

Список литературы

1. Бурдыгина Н.В. Минеральная плотность костной ткани по данным двухфотонной рентгеновской денситометрии и нейтронно активационного анализа у жителей Москвы и Обнинска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2000. 26. Burdygina N.V. Mineral density of bone tissue according to two-photon X-ray densitometry and neutron activation analysis in residents of Moscow and Obninsk: abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2000. 26.

2. Минасов Т. Б., Филатова Л. Р., Гафаров И. Р. и др.. Выявление факторов риска остеопенического синдрома в период максимальной костной массы. Здоровье семьи - 21 век. 2012. № 3(3): 14. Minasov T. B., Filatova L. R., Gafarov I. R., etc.. Identification of risk factors for osteopenic syndrome during the period of maximum bone mass. Family Health - 21st century. 2012. № 3(3): 14.

3. Переняйкин А.В. и соавт. Остеоденситометрия: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». М.; 2020. 57. Perenyaykin A.V. and co. Osteodensitometry: methodological recommendations. Series "Best practices of radiation and instrumental diagnostics". Moscow; 2020. 57.

4. Полякова Ю. В., Сивордова Л. Е., Гурьянова Е. А. и др.. Мужской остеопороз - медицинская или социальная проблема? Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1: 53. Polyakova Yu. V., Sivordova L. E., Guryanova E. A. and others.. Is male osteoporosis a

medical or social problem? Modern problems of science and education. 2019. № 1: 53.

5. Хамнуева Л.Ю., Шагун О.В., Зудаев В.П., Андреева Л.С., Макарова Т.Г. Клинические аспекты течения сахарного диабета в Иркутской области. Сиб. Мед. журнал. Иркутск. 2003. №2. Khamnueva L.Yu., Shagun O.V., Sudarev V.P., Andreeva L.S., Makarova T.G. Clinical aspects of the course of diabetes mellitus in the Irkutsk region. Sib. Med. journal. Irkutsk. 2003. №2.

6. Хофер, Матиас. «Компьютерная томография». Базовое руководство 2 (2008). Перевод с английского. Москва. «МЕДпресс-информ 2 (2009). Hofer, Mathias. "Computed tomography". Basic Guide 2 (2008). Translated from English. Moscow. "MEDpress-inform 2 (2009).

7. Яшина, И. Н., Иванов А. В., Клочкова С. В. К вопросу гомологии в структурной организации костей проксимальных сегментов конечностей человека. Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2019. №1:83-92. Yashina, I. N., Ivanov A.V., Klochkova S. V. On the issue of homology in the structural organization of bones of proximal segments of human limbs. Kursk scientific and practical bulletin Man and his health. 2019. №1:83-92.

8. Sh. Bass et al. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. J. Clin. Invest. 1999; Vol. 104(6): 795-804.

Лебедева Елена И. ¹, Щастный Анатолий Т. ¹, Бабенко Андрей С. ² (Витебск, Минск, Россия) Токсическое поражение печени стимулирует дифференцировку СК19+/SOX9+ клеток внутрипеченочных желчных протоков и проточков в холангиоциты и гепатоциты

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/14>

Адрес: ¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Ректор, Кафедра хирургии ФПК и ПК, Лечебный факультет, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь, ²Кафедра биоорганической химии, Медицинский факультет иностранных учащихся, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Электронная почта: Елена И. Лебедева – lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru, Анатолий Т. Щастный – admin@vsmu.by, Андрей С. Бабенко – labmdbt@gmail.com.

Информация об источнике поддержки. Работа выполнена в рамках проекта задания государственной программы научных исследований «Изучить роль экспрессии генов NOTCH- и TWEAK-сигнальных путей, участвующих в процессах пролиферации и дифференцировки клеток печени в норме и при ее токсическом поражении» (номер государственной регистрации 20190107).

Аннотация. В настоящее время клеточно-молекулярные механизмы регенерации и резервные возможности печени при ее токсическом поражении до конца не изучены. Цель работы – выяснить роль СК19+ и SOX9+ клеток на разных стадиях токсического поражения печени.

Методы. В течении 11 недель у крыс-самцов Wistar свежеприготовленным раствором тиацетамида индуцировали токсическое поражение печени. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с использованием моноклонального

мышинного антитела CK19 и поликлонального мышинного антитела SOX9 в соответствии с инструкциями производителей.

Заключение. В рамках настоящего исследования установлено, что при токсическом поражении печени тиацетамидом CK19+/SOX9+клетки внутрипеченочных протоков и проточков являются источником холангиоцитов, формирующих новые желчные протоки и проточки, и гепатоцитов, образующих новые печеночных дольки. Пролиферирующие CK19+/SOX9+клетки имели округлую форму, светлое овально-округлое ядро с преобладанием эухроматина и одним-двумя ядрышками.

На начальной стадии процесса узелковой трансформации паренхимы печени отмечены CK19+/SOX9+ клетки морфологически отличающиеся от холангиоцитов проток и проточков. Это были клетки вытянутой формы с нитевидным, гипербазофильным ядром и локализацией преимущественно в синусоидных капиллярах, вблизи порталных зон и по периферии соединительнотканых септ. Функции данных клеток еще предстоит установить.

Ключевые слова: крысы Wistar, токсическое поражение печени, иммуногистохимия, антитела CK19 и SOX9.

Elena I. Lebedeva*¹, Anatoly T. Shchastniy¹, Andrei S. Babenka²
(Vitebsk, Minsk, Russia)

Toxic damage to the liver stimulates differentiation of CK19+/SOX9+ intrahepatic bile duct cells into cholangiocytes and hepatocytes

Address: ¹Department of Histology, Cytology and Embryology, Rector, Department of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Medical Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus, ²Department of Bioorganic chemistry, Faculty of Medicine for Foreign Students, Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Email: Elena I. Lebedeva – lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru,
Anatoly T. Shchastniy – admin@vsmu.by, Andrei S. Babenka –
labmdbt@gmail.com.

Information about the sources of financing. The research was conducted within the frames of the theme task of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus «To study the role of expression of the NOTCH- and TWEAK signaling pathways genes, participating in the processes of proliferation and differentiation of liver cells in the norm and in case of its toxic damage» (№ GR 20190107).

Abstract Background. The flight-molecular mechanisms of regeneration and the reserve capacity of the liver in case of its toxic damage have not been fully studied. The aim of the work is to elucidate the role of CK19+ and SOX9+ cells at different stages of toxic liver damage.

Methods. Liver toxicity was induced in male Wistar rats for 11 weeks with freshly prepared thioacetamide solution. Immunohistochemical analysis was performed on paraffin sections using monoclonal mouse antibody CK19 and polyclonal mouse antibody SOX9 according to the manufacturer's instructions.

Conclusion. It has been established that in case of toxic damage to the liver by thioacetamide CK19+/SOX9+ cells of the intrahepatic ducts are a source of cholangiocytes. Such cholangiocytes form new bile ducts of hepatocytes that form new hepatic lobules. Proliferating CK19+/SOX9+ cells have a round shape, a light oval-round nucleus with a predominance of euchromatin and one or two nucleoli.

Key words: Wistar rats, liver toxicity, immunohistochemistry, CK19 and SOX9 antibodies.

Введение. На протяжении ста лет регенерация печени (РП) остается широко исследуемым, до конца не изученным процессом и одновременно одной из фундаментальных проблем в гепатологии [1-4].

Тем не менее накопленные данные позволяют сделать определенные выводы о РП. Во-первых, РП регулируется большим количеством молекулярных сигналов, четко контролирующих инициацию, поддержание и прекращение процесса регенерации. Во-вторых, РП связана с различными типами клеток и со свойством их пластичности (способность клеток изменять свой фенотип в ответ на сигналы микроокружения) и следовательно, может протекать по разным путям. В-третьих, организм млекопитающих представляет собой весьма сложную единую систему. Различные внепеченочные факторы (нервная и гуморальная регуляция, кишечная микробиота и пр.) влияют на РП тем самым осложняя понимание ее фундаментальных основ [5-7].

При остром и хроническом поражениях печени химическими агентами, вирусной инфекцией наблюдается подавление деления зрелых гепатоцитов и в ответ на это происходит активация и пролиферация клеток портальных зон, способствующих восстановлению органа. Данный процесс называют дуктулярной/протоковой реакцией или овально-клеточной пролиферацией. Среди ученых до настоящего времени ведутся споры о источнике клеток дуктулярной реакции (ДР) и о их роли в процессе РП [4-7]. Одни исследователи считают, что ДР представляет собой пролиферацию печеночных стволовых клеток, способных дифференцироваться в холангиоциты и гепатоциты [3, 8-9]. При этом доказательств в поддержку данной гипотезы нет, так как не установлены окончательные места локализации и фенотипический профиль печеночных стволовых клеток. Другие ученые связывают появление ДР с активацией холангиоцитов, метаплазией гепатоцитов, дифференцировкой клеток, мигрирующих из костного мозга [7, 10-12]. Отсутствие специфических фенотипических маркеров для печеночных стволовых клеток осложняет поиск источника клеток ДР и понимание выполняемых ими функций. Вероятно, противоречивость полученных данных зависит не только от отсутствия маркеров, но и от многих других факторов: выбора повреждающего печень вещества; вида, пола и возраста экспериментальных животных, изучаемой исследователями стадии

заболевания. Для идентификации холангиоцитов преимущественно используют цитокератин CK19, а для печеночных стволовых клеток – SOX9 и EpCAM. При этом показано, что холангиоциты экспрессируют SOX9, а печеночные стволовые клетки – CK19 [8, 13]. Поиск источника клеток способствующий РП будет иметь важное значение при разработке специфических методов лечения заболеваний печени, направленных либо на стимуляцию, либо на ингибирование пролиферации и дифференцировки данных клеток.

Цель работы – выяснить роль CK19+ и SOX9+ клеток на разных стадиях токсического поражения печени.

Материал и методы исследования. Исследование проводили на 60 половозрелых крысах-самцах Wistar весом 190-210 г. в строгом соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986, Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994- 1996). Протокол исследования был рассмотрен и 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).

Токсическое поражение печени у крыс индуцировали свежеприготовленным раствором тиацетамида (ТАА, Acros Organics, Бельгия), который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в нед в течение 11 нед. С использованием генератора случайных чисел животных рандомизировали на 5 групп по 12 особей в каждой. Крыс выводили из эксперимента декапитацией с применением гильотины в состоянии кратковременного эфирного наркоза через 3, 5, 7, 9, 11 нед, а интактных – по окончании эксперимента.

Из большой левой доли печени забирали образцы диаметром 5-10 мм и фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере в течение 24 часов. Затем проводили обработку фиксированного материала с последующей заливкой в парафин с

использованием автомата для гистологической обработки ткани (STP-120, тип карусель, Thermo Fisher Scientific, Германия) и станции для заливки ткани парафином (EC350, Thermo Fisher Scientific, Германия). С помощью ротационного микротом (HM340E, MICROM, Laborgerate GmbH, Германия) изготавливали срезы толщиной 4 мкм.

Для получения обзорных гистологических препаратов срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином в автоматическом программируемом приборе для цитологических и гистологических исследований (HMS70, Thermo Fisher Scientific, Германия).

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах [14] с использованием моноклонального мышинового антитела CK19 (номер в каталоге E-AB-70231, Wuman Elabscience Biotechnology Incorporated Company, Китай, разведение 1:1000) и поликлонального мышинового антитела SOX9 (номер в каталоге NBP1-85551-25ul, Bio-Techne, США, разведение 1:500) в соответствии с инструкциями производителей. Применяли следующие реагенты: набор 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System/with DAB Solution; Retrieve-All Antigen (Unmasking System Basic, США); буфер для разведения антител (BioLegend Inc, США); Tween 20 (Glenthams Life Sciences, Великобритания); PBS (Melford, Великобритания). Для правильной интерпретации результатов срезы подкрашивали гематоксилином Майера в течение 1 мин и использовали положительный и отрицательный контроли.

В настоящей работе не использовали двойное иммуногистохимическое окрашивание. Одновременно изучали два гистологических препарата, окрашенных на CK19 и SOX9 с применением компьютерных программ анализа изображений ImageScope Color и cellSens Standard и микроскоп OLYMPUS BX51 (Япония) при увеличении объективов 10×, 20×, 40×.

Результаты и их обсуждение. Морфологическое исследование печени контрольных образцов показало, что клетки, выстилающие внутрипеченочные протоки и проточки экспрессировали маркеры CK19 и SOX9. Данные клетки имели: округлую форму; крупные, светлые ядра в

которых выявлялись темные ядрышки и цитоплазму, окрашенную в коричневый цвет. Эпителиальные клетки протоков имели кубическую форму, а проточков – плоскую. Результаты настоящего исследования указывают на гетерогенность эпителия внутрипеченочных желчных путей и совпадают с данными других ученых [15, 16]. Необходимо отметить, что в портальных зонах около протоков и проточков наблюдали клетки с признаками недифференцированных и не экспрессирующих маркеры CK19 и SOX9.

Через три нед эксперимента вблизи желчных протоков и проточков наблюдали CK19+/SOX9+ клетки. Они имели округлую форму, светлое овально-округлое ядро с преобладанием эухроматина и одним-двумя ядрышками. CK19+/SOX9+ клетки местами формировали тяжи без просвета, отходящие от желчных протоков и проточков, местами были собраны в группы от 2 до 5 клеток, местами локализовались одиночно (рисунок 1). По морфологическим признакам CK19+/SOX9+ клетки соответствуют клеткам, описываемыми другими авторами как печеночные стволовые клетки [9, 17].

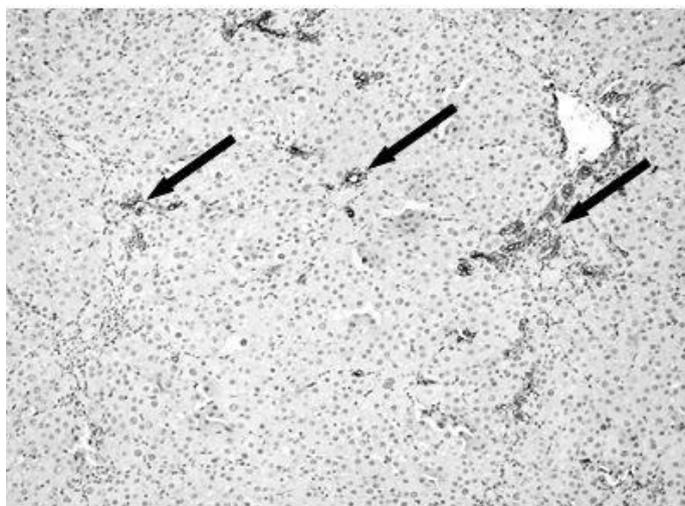


Рисунок 1. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 3 нед после начала эксперимента. CK19+ отмечены стрелками. Иммуногистохимическое окрашивание на CK19. Докрашивание гематоксилином Майера. Увел. об. 20×.

При дальнейшей интоксикации животных ТАА (через 5 нед) на фоне прогрессирующего токсического поражения печени (гипертрофия и некроз гепатоцитов, портальный и мостовидный фиброз, отек паренхимы) в портальных зонах выявили увеличение числа желчных протоков и проточков по сравнению с 3 нед эксперимента, а также тяжи и розетки с просветом и без просвета (рисунок 2). Клетки всех вышеперечисленных структур экспрессировали маркеры CK19 и SOX9.

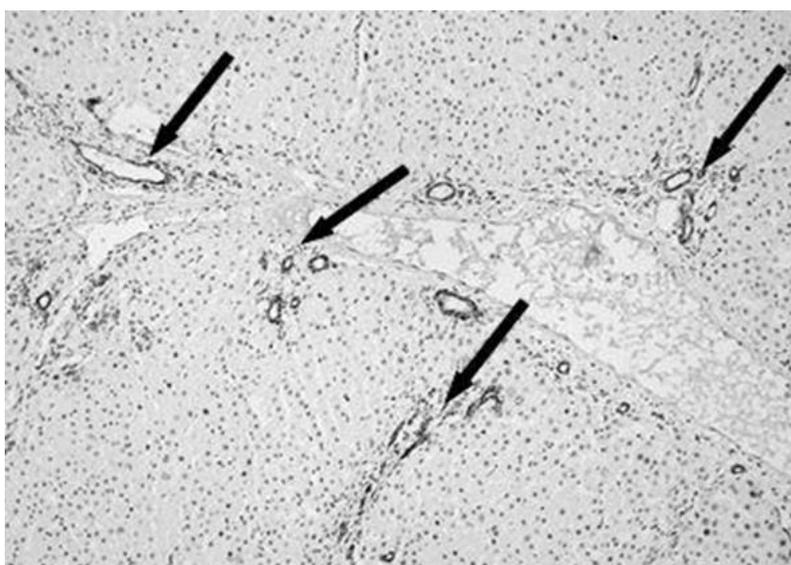


Рисунок 2. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 5 нед после начала эксперимента. SOX9+ отмечены стрелками. Иммуногистохимическое окрашивание на SOX9. Докрашивание гематоксилином Майера. Увел. об. 20×.

Через 7 нед затравки крыс ТАА наблюдали процесс увеличение числа междольковых желчных протоков и проточков. В портальных зонах и соединительнотканых септах отмечали тяжи и стадии формирования желчных протоков и проточков: от округлых розеткообразных скоплений клеток без просвета и структур с намечающимся просветом до полностью сформированных протоков и проточков (рисунок 3). Это свидетельствует о дифференцировке CK19+/SOX9+ клеток в холангиоциты.

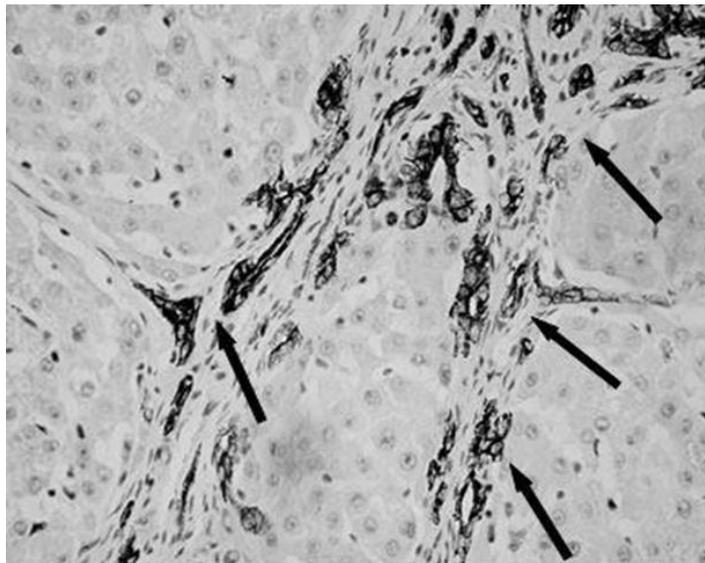


Рисунок 3. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 7 нед после начала эксперимента. CK19+ отмечены стрелками. Иммуногистохимическое окрашивание на CK19. Докрашивание гематоксилином Майера. Увел. об. 40×.

На следующих этапах эксперимента (9-11 нед) в портальных зонах одного участка гистологического препарата можно было наблюдать более двадцати поперечных сечений желчных протоков. Эпителиальные клетки этих протоков экспрессировали маркеры CK19 и SOX9. Был установлен процесс узелковой трансформации паренхимы органа с образованием ложных печеночных долек. Вблизи портальных зон и соединительнотканых септ выявили скопление CK19+/SOX9+ клеток морфологически сходных с гепатоцитами, но при этом интенсивность иммуногистохимической окраски была снижена. Зрелые гепатоциты не экспрессируют CK19 и SOX9, и, вероятно, в процессе дифференцировки она исчезает. По периферии скоплений, состоящих из CK19+/SOX9+ клеток, выстраивался слой клеток палочковидной формы, затем снаружи от него локализовался слой CK19+/SOX9+ клеток, затем ситуация повторялась. Это свидетельствует о дифференцировке CK19+/SOX9+ клеток в гепатоциты и формировании новых печеночных долек (рисунок 4).

CK19+/SOX9+ клетки отмечали и в очагах некроза гепатоцитов. Возможно, они образуют новую печеночную дольку в местах гибели гепатоцитов.

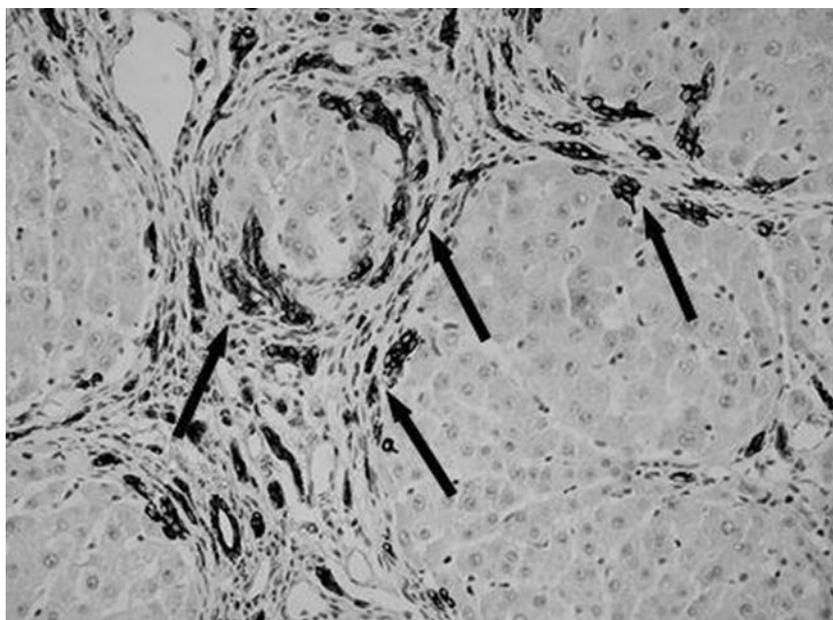


Рисунок 4. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 11 нед после начала эксперимента. SOX9+ отмечены стрелками. Иммуногистохимическое окрашивание на SOX9. Докрашивание гематоксилином Майера. Увел. об. 40×.

В рамках настоящего исследования в синусоидных капиллярах, около портальных зон и по периферии соединительнотканых септ выявляли CK19+/SOX9+ клетки вытянутой формы с нитевидным, гипербазофильным ядром. Эти клетки по своей морфологии отличались от клеток проток и проточков. Можно предположить, что при меняющемся состоянии ниши (различные популяции клеток, внеклеточный матрикс) CK19+/SOX9+ клетки являются еще и источником других клеток.

Заключение. В рамках настоящего исследования установлено, что CK19+/SOX9+клетки внутрипеченочных протоков и проточков являются источником холангиоцитов, формирующих новые желчные протоки и проточки, и гепатоцитов, образующих новые печеночных дольки. Пролиферирующие CK19+/SOX9+клетки имели округлую форму, светлое овально-округлое ядро с преобладанием эухроматина и одним-двумя ядрышками.

На начальной стадии процесса узелковой трансформации паренхимы печени отмечены CK19+/SOX9+ клетки морфологически отличающиеся от холангиоцитов протоков и проточков. Это были клетки вытянутой формы с нитевидным, гипербазофильным ядром и локализацией преимущественно в синусоидных капиллярах, вблизи портальных зон и по периферии соединительнотканых септ. Функции данных клеток еще предстоит установить.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы.

1. Campana L., Esser H., Huch M., Forbes S. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 22(9):608-624, 2021. <https://doi: 10.1038/s41580-021-00373-7>.
2. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 18(1):40-55, 2021. <https://doi: 10.1038/s41575-020-0342-4>.
3. Li W., Li L., Hui L. Cell Plasticity in Liver Regeneration. *Trends Cell Biol.*, 30(4):329-338. 2020. <https://doi: 10.1016/j.tcb.2020.01.007>.
4. So J., Kim A., Lee S.H., Shin D. Liver progenitor cell-driven liver regeneration. *Exp. Mol. Med.*, 52(8):1230-1238. 2020. <https://doi: 10.1038/s12276-020-0483-0>.
5. Zhu C., Dong B., Sun L., Wang Y., Chen S. Cell Sources and Influencing Factors of Liver Regeneration: A Review. *Med. Sci. Monit.*, 26:e929129. 2020. <https://doi: 10.12659/MSM.929129>.
6. Deng X., Zhang X., Li W., Feng R.X., Li L., Yi G.R., Zhang X.N., Yin C., Yu H.Y., Zhang J.P., Lu B., Hui L., Xie W.F. Chronic Liver Injury Induces Conversion of Biliary Epithelial Cells into Hepatocytes. *Cell Stem Cell.*, 23(1):114-122.e3. 2018. <https://doi: 10.1016/j.stem.2018.05.022>.
7. Tsuchiya A., Lu W.Y. Liver stem cells: Plasticity of the liver epithelium. *World J. Gastroenterol.*, 25(9):1037-1049. 2019. <https://doi: 10.3748/wjg.v25.i9.1037>.

8. Overi D., Carpino G., Franchitto A., Onori P., Gaudio E. Hepatocyte injury and hepatic stem cell niche in the progression of non-alcoholic steatohepatitis., *Cells.* 9(3):590. 2020. [https://doi: 10.3390/cells9030590](https://doi.org/10.3390/cells9030590).
9. Ge J.Y., Zheng Y.W., Tsuchida T., Furuya K., Isoda H., Taniguchi H., Ohkohchi N., Oda T. Hepatic stellate cells contribute to liver regeneration through galectins in hepatic stem cell niche. *Stem Cell Res. Ther.*, 11 (1): 425. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01942-x>.
10. Chien C.S., Chen Y.H., Chen H.L., Wang C.P., Wu S.H., Ho S.L., Huang W.C., Yu C.H., Chang M.H. Cells responsible for liver mass regeneration in rats with 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy injury. *J. Biomed.*, 25(1): 39. 2018. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0441-5>.
11. Yanger K., Knigin D., Zong Y., Maggs L., Gu G., Akiyama H., Pikarsky E., Stanger B.Z. Adult hepatocytes are generated by self-duplication rather than stem cell differentiation. *Cell Stem Cell.*, 15 (3): 2014. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.06.003>.
12. Lee J.Y., Hong S.H. Hematopoietic stem cells and their roles in tissue regeneration. *Int. J. Stem Cells.*, 13 (1): 1-12. 2020. <https://doi.org/10.15283/ijsc19127>.
13. Sato K., Marzioni M., Meng F., Francis H., Glaser S., Alpini G. Ductular reaction in liver diseases: pathological mechanisms and translational significances. *Hepatology.*, 69(1): 420-430. 2019. [https://doi: 10.1002/hep.30150](https://doi.org/10.1002/hep.30150).
14. Коржевский Д.Э. (ред.). Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии. СПб.: СпецЛит. 119. 2014. Korzhevsky D.E. (ed.). Theoretical foundations and practical application of immunohistochemistry methods. SPb.: SpechLit. 119. 2014.
15. Glaser S.S., Gaudio E., Rao A., Pierce L.M., Onori P., Franchitto A., Francis H.L., Dostal D.E., Venter J.K., DeMorrow S., Mancinelli R., Carpino G., Alvaro D., Kopriva S.E., Savage J.M., Alpini G.D. Morphological and

functional heterogeneity of the mouse intrahepatic biliary epithelium. *Lab. Invest.*, 89(4):456-69. 2009.[https://doi: 10.1038/labinvest.2009.6](https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.6).

16. Lee S.J., Park J.B., Kim K.H., Lee W.R., Kim J.Y., An H.J., Park K.K. Immunohistochemical study for the origin of ductular reaction in chronic liver disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 7(7): 4076-85. 2014.

17. Fabris L., Spirli C., Cadamuro M., Fiorotto R., Strazzabosco M. Emerging concepts in biliary repair and fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 313(2): G102-G116. 2017. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00452.2016>

Лев Инна В. (Тамбов, Россия)

Изменения интерлейкинов в слезной жидкости при диабетической ретинопатии

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/15>

Адрес: Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова», Россия

Электронная почта: vitalaxen@mail.ru

Аннотация: Неоспоримо ведущая роль диабетической ретинопатии, как ведущей причины снижения остроты зрения в трудоспособном и пожилом возрасте, определяет ее актуальность изучения, в том числе иммунологических аспектов патогенеза для улучшения диагностики и лечения данной офтальмологической патологии. В настоящее время недостаточно изучены изменения интерлейкинов слезной жидкости у пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией.

Методы: Интерлейкины слезной жидкости анализировались в двух клинических группах – в основной, представленной 72 пациентами пожилого возраста с диабетической ретинопатией, и в контрольной – 64 пациента того же возраста с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Определение диагноза диабетической ретинопатии осуществлялось на основании критериев Клинических рекомендаций «Сахарный диабет, ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический российской ассоциации врачей офтальмологов» по результатам комплексного офтальмологического исследования. В слезной жидкости обеих групп пациентов исследовали содержание различных провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов твердофазным иммуноферментным анализом и с применением тест-систем «RRO Diagnostic Inc.» (USA). Рассчитывали средние арифметические значения, их ошибки, величины относительного риска и доверительные интервалы, оценивали достоверность.

Результаты: Установлено статистически значимое повышение большинства провоспалительных интерлейкинов в слезной жидкости пациентов, имеющих диабетическую ретинопатию. Особенно увеличилась экспрессия IL-6, IL-3 ($p < 0,001$). Повысилась также продукция и других провоспалительных интерлейкинов на локальном уровне, за исключением IL-7. Однако концентрация IL-4 и IL-10 достоверно снизилась у пациентов с диабетической ретинопатией и в большей степени IL-10 ($p < 0,001$). Величины относительного риска оказались наивысшими для IL-6, IL-3. Высокие значения относительного риска установлены, кроме того, для IL-8, IL-5 и IL-1 α 2. Относительный риск развития диабетической ретинопатии повышают увеличение содержания в слезной жидкости IL-8 практически в 2 раза при статистически значимом доверительном интервале, IL-5 – в 1,748, IL-1 α 2 – в 1,718 раз ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наибольшем повышении среди провоспалительных интерлейкинов на локальном уровне у пациентов пожилого возраста при развитии диабетической ретинопатии IL-6, IL-3 и IL-8 и статистически достоверном снижении IL-10 и IL-4, что указывает на важную патогенетическую роль вышеназванных интерлейкинов слезной жидкости в формировании диабетической ретинопатии в пожилом возрасте.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, интерлейкины

Inna V. Lev (Tambov, Russia)

Changes in interleukins in lacrimal fluid in diabetic retinopathy

Address: S.N. Fedorov National Medical Research Center “Eye Microsurgery”, Tambov, Russia

Email: vitalaxen@mail.ru

Abstract Background: The indisputably leading role of diabetic retinopathy as the leading cause of decreased visual acuity in the able-bodied and elderly determines its relevance to study, including immunological aspects of pathogenesis to improve the diagnosis and treatment of this ophthalmic pathology. Currently, changes in lacrimal fluid interleukins in elderly patients suffering from diabetic retinopathy have not been sufficiently studied.

Methods: Lacrimal fluid interleukins were analyzed in two clinical groups – in the main group, represented by 72 elderly patients with diabetic retinopathy, and in the control group – 64 patients of the same age with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. The diagnosis of diabetic retinopathy was determined based on the criteria of the Clinical Recommendations "Diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic macular edema of the Russian Association of Ophthalmologists" based on the results of a comprehensive ophthalmological study. In the lacrimal fluid of both groups of patients, the content of various pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins was studied by solid-phase enzyme immunoassay and using test systems "RRO Diagnostic Inc." (USA). Arithmetic averages, their errors, relative risk values and confidence intervals were calculated, and reliability was evaluated.

Results: A statistically significant increase in the majority of proinflammatory interleukins in the lacrimal fluid of patients with diabetic retinopathy was found. Especially the expression of IL-6, IL-3 ($p < 0,001$) increased. The production of other pro-inflammatory interleukins at the local level has also increased, with the exception of IL-7. However, the concentration of IL-4 and IL-10 significantly decreased in patients with diabetic retinopathy and to a greater extent IL-10 ($p < 0,001$). The relative risk values were the highest for IL-6, IL-3. High relative risk values were also established for IL-8, IL-5 and IL-1a2. The relative risk of diabetic retinopathy is increased by an increase in the content of IL-8 in the lacrimal fluid by almost 2 times with a statistically significant confidence interval, IL-5 – by 1,748, IL-1a2 – by 1,718 times ($p < 0,001$).

Conclusion: The results obtained indicate the greatest increase among proinflammatory interleukins at the local level in elderly patients with the development of diabetic retinopathy IL-6, IL-3 and IL-8 and a statistically significant decrease in IL-10 and IL-4, which indicates an important pathogenetic role of the above-mentioned lacrimal fluid interleukins in the formation of diabetic retinopathy in old age.

Key words: femur

Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет распространенное микрососудистое осложнение сахарного диабета, встречающееся приблизительно у 29% взрослых с диабетом 2-го типа и 95% людей с диабетом 1-го типа (Фабрикантов и др., 2021). В развитии ДР в последние годы отводится значимая роль иммунологических нарушений, в том числе нарушению содержания интерлейкинов в слезной жидкости. Однако имеющиеся результаты об изменении интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, противоречивы и изучены по ограниченному числу интерлейкинов, что затрудняет оценку их патогенетического участия (Агарков Н.М. и др., 2019).

Цель исследования – изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов пожилого возраста с ДР.

Указанные интерлейкины слезной жидкости анализировались у 72 пациентов пожилого возраста с ДР (основная группа) и 64 пациентов такого же возраста с сахарным диабетом 2-го типа без ДР. Определение диагноза ДР и сахарного диабета проводилось в соответствии с Клиническими рекомендациями «Сахарный диабет, ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический Общероссийской ассоциации врачей- офтальмологов. Уровень интерлейкинов исследовали твердофазным иммуноферментным анализом.

ДР у пациентов пожилого возраста сопровождается статистически значимым изменением содержания в слезной жидкости практически всех изученных интерлейкинов, за исключением IL-7.

Однако наиболее выраженные отклонения среди пациентов основной группы в сравнении с возрастным контролем свойственны IL-6 и IL-3, концентрация которых увеличилась в 21,1 раза и 80 раз соответственно ($p < 0,001$). При этом содержание IL-6 у пациентов с ДР находилось на очень высоком уровне по отношению ко всем рассматриваемым в исследовании локальным интерлейкинам.

Значительное и практически одинаковое повышение интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, присуще IL-8 и IL-1 α 2 с незначительным превосходством IL-8. Обращает также внимание статистически достоверное повышение на локальном уровне в группе пациентов с ДР IL-17 по сравнению с группой возрастного контроля. В слезной жидкости пациентов с ДР диагностировано значительное и репрезентативное увеличение IL-5 ($p < 0,001$). Среди провоспалительных интерлейкинов слезной жидкости при развитии ДР произошло репрезентативное увеличение IL-1 β , но оно было менее значительным, чем для ранее рассмотренных местных интерлейкинов. В категории провоспалительных интерлейкинов слезной жидкости у пациентов пожилого возраста с ДР не имело репрезентативных различий по сравнению с пациентами без ДР только содержание IL-7, хотя наблюдалась некоторая тенденция к их повышению ($p > 0,05$).

Среди противовоспалительных интерлейкинов слезной жидкости у пациентов пожилого возраста, имеющих ДР, отмечено статистически значимое снижение как IL-4, так и IL-10. Вместе с тем более выраженное угнетение продукции противовоспалительных интерлейкинов в сравнении с пациентами с отсутствием ДР у пациентов, страдающих ДР, присуще IL-10, уровень которых в слезной жидкости понизился в 2,7 раза ($p < 0,001$), а IL-4 – в 1,4 раза ($p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о наибольшем повышении среди провоспалительных интерлейкинов на локальном уровне у

пациентов пожилого возраста при развитии ДР IL-6, IL-3 и IL-8 и статистически достоверном снижении IL-10 и IL-4, что указывает на важную патогенетическую роль вышеназванных интерлейкинов слезной жидкости в формировании ДР в пожилом возрасте.

Список литературы

1. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Яблоков М.М., Москалева Е.О., Москалев А.А. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Научные результаты биомедицинских исследований. 2021. – Т. 7, № 3. – С. 451-460. Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Yablkov M.M., Moskaleva E.O., Moskalev A.A. Allostatische nagruzka kak sposob ob"ektivizacii vozrastnoj zhiznesposobnosti pacientov s oftal'mopatologiej. Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij., 7(3):451-460, 2021.

2. Агарков Н.М., Чухраёв А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов // Медицинская иммунология. 2019. - Т. 21, № 6. - С. 1163-1168. Agarkov N.M., Chukhraev A.M., Yablokova N.V. Diagnostika i prognozirovanie pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy po urovnyu mestnyh citokinov. Medicinskaya immunologiya., 21(6):1163-1168, 2019.

Макарьева Любовь М^{1*}, Коржук Михаил С. ^{1,2}, Акулинин Виктор А. ¹, Степанов Сергей С. ¹, Шоронова Анастасия Ю. ¹, Авдеев Дмитрий Б. ¹. (Омск, Санкт-Петербург, Россия)

Нейроглиальная реакция сенсомоторной коры головного мозга крыс при субтотальной ишемии

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/16>

Адрес: ¹ Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия, ² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Электронная почта: Любовь М. Макарьева – lyuba.mamontova.07@gmail.com*; Михаил С. Коржук – gensurg@mail.ru; Виктор А. Акулинин – v_akulinin@outlook.com; Сергей С. Степанов – serg_stepanov@mail.ru; Анастасия Ю. Шоронова – nastasya1994@mail.ru, Дмитрий Б. Авдеев – avdeev86@inbox.ru.

Аннотация. Цель исследования – изучить структурные изменения нейронов и глиальных клеток, дать морфометрическую характеристику нейроглиальных взаимоотношений сенсомоторной коры (СМК) белых крыс после необратимой двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

Материалы и методы: Субтотальная ишемия мозга была сформирована путем необратимой двусторонней ПОСА на крысах линии Wistar (2-сосудистая модель неполной глобальной ишемии, без гипотонии). Для морфологического исследования использовали гистологические (окраска тионином по методу Ниссля), иммуногистохимические (выявление NSE, GFAP и IBA1) и морфометрические методы анализа изображения с применением программы ImageJ 1.53. Забор материала проводили через 1, 3, 7, 14 и 30 сут (n=30). Контролем служили интактные крысы (n=6).

Результаты: Установлено, что в слоях III и V СМК численная плотность микроглиоцитов возрастала через 1 и 3 сут после необратимой

двусторонней ПОСА. Максимальный дефицит астроцитов наблюдался через 3 сут и составил 33,3%, через 14 сут количество астроцитов увеличилось на 4,3% в слое III и 2,6% в слое V по сравнению с контрольными значениями. Минимальные значения численной плотности олигодендроцитов отмечены через 3 сут в слое III и через 30 сут в слое V.

Заключение: После ПОСА на фоне накопления дегенеративно измененных нейронов увеличивалась численная плотность глиальных клеток. В остром периоде (1 и 3 сут) возрастала плотность микроглиоцитов, в подостром (7–14 сут) – астроцитов и олигодендроцитов.

Ключевые слова: ишемия, сенсомоторная кора, нейроны, глиоциты, иммуногистохимия.

Lyubov M. Makarieva, Mikhail S. Korzhuk, Viktor A. Akulinin, Sergey S. Stepanov, Anastasia Y. Shoronova, Dmitry B. Avdeev. (Omsk, Saint-Petesberg, Russia) Neuroglial response of the rats sensorimotor cortex with subtotal ischemia

Address: Department of Histology, Cytology and Embryology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia,

E-mail: Lyubov M. Makarieva - lyuba.mamontova.07@gmail.com*; Mikhail S. Korzhuk – gensurg@mail.ru; Viktor A. Akulinin – v_akulinin@outlook.com; Sergey S. Stepanov – serg_stepanov@mail.ru; Anastasia Y. Shoronova – nastasya1994@mail.ru, Dmitry B. Avdeev - avdeev86@inbox.ru.

Abstract. The aim of the study was to study structural changes in neurons and glia cells, and determine the morphometric characteristics of neuroglial cells of the sensorimotor cortex of the rat brain after ligation of the common carotid arteries (LCCA).

Materials and Methods: Subtotal cerebral ischemia was formed by irreversible bilateral ligation of common carotid arteries in Wistar rats (2-vessel model of incomplete global ischemia, without hypotension). For morphological studies, histological (thionine according to the Nissl method),

immunohistochemical (detection of NSE, GFAP and IBA1) and morphometric methods were used. The material was taken after 1, 3, 7, 14 and 30 (n=30) days. Intact rats (n=6) served as controls.

Results: It was found that the total density of microgliaocytes increased 1 and 3 days after the irreversible bilateral ligation of CCA in the layers III and V of the SMC. In layers III and V, a significant deficiency of astrocytes was observed after 3 days and amounted to 33.3%, after 14 days the number of astrocytes increased by 4.3% in III and 2.6% in layer V compared with control values. The minimum indicators of oligodendrocytes are achieved after 3 days as a result of layer III and after 30 days as a result of layer V.

Conclusion: After LCCA, against the background of the degeneratively altered neurons accumulation, the glial cells numerical density increased. In the acute period (1 and 3 days), the density of microgliaocytes increased, in the subacute (7-14 days) – astrocytes and oligodendrocytes.

Keywords: ischemia, sensorimotor cortex, neurons, gliocytes, immunohistochemistry.

Введение. Нервная ткань головного мозга млекопитающих состоит из нейронов и глиальных клеток. Глиоциты подразделяют на макроглию (астроциты, олигодендроциты) и микроглию (микроглиоциты) [1]. Астроциты принимают участие в регуляции активности нейронов и уровня кровотока, благодаря способности изменять диаметр кровеносных сосудов. После ишемии головного мозга астроглия способствует адаптации и восстановлению утраченных функций поврежденными нейронами [2]. Олигодендроциты в головном мозге выполняют трофическую и разграничительную функции, а при ишемии содействуют восстановлению аксонов сохранившихся нейронов [3, 4]. Микроглиоциты выполняют функцию иммунной защиты и являются основным компонентом собственной иммунной системы головного мозга. При ишемическом повреждении микроглиоциты мигрируют и поглощают необратимо поврежденные нейроны и глиальные клетки [5, 4].

Известно, что после гипоксического и ишемического воздействия глиальные клетки подвержены реактивным, дегенеративным, адаптивным и репаративным изменениям [6, 3]. Однако нейроглиальная реакция СМК головного мозга в динамике после необратимой двусторонней ПОСА изучена недостаточно полно и подлежит более детальному исследованию.

Поэтому целью настоящей работы было гистологическое и иммуногистохимическое изучение структурных изменений нейронов и глии сенсомоторной коры головного мозга белых крыс с морфометрической характеристикой нейроглиальных взаимоотношений после необратимой двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», одобрено этическим комитетом университета (протокол № 123 от 09 октября 2020 года). В качестве экспериментальных животных использовали белых крыс линии Wistar массой 250–300 гр. 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».

Субтотальная ишемия смоделирована путем двусторонней одномоментной необратимой перевязки общих сонных артерий (2-сосудистая модель неполной ишемии, без гипотонии). Эксперимент проведен на самцах белых крыс линии Wistar (n=36). Забор материала проводили через 1, 3, 7, 14 and 30 (n=30) сут. Контролем служили интактные крысы (n=6).

После премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) животных наркотизировали Zoletil 100 (10 мг/кг, внутримышечно), выполняли ПОСА, проводили процедуру рандомизации с помощью случайного отбора (генератор чисел) для исключения субъективного фактора при формировании подгруппы. Сосудистое русло мозга промывали введением 100–125 мл раствора 0,9% NaCl и Фрагмина (5000 единиц) в левый желудочек сердца и фиксировали перфузией 30 мл 4%

раствора параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,2–7,4) через аорту под давлением 90–100 мм рт. ст. в течение 15 мин. Материал хранился в холодильнике при температуре + 4⁰С [7, 8].

Головной мозг экспериментальных животных заключали в парафин. Выделяли СМК с использованием стереотаксических атласов мозга крысы [9,10]. Серийные фронтальные срезы толщиной 2–4 мкм изготавливали на уровне 1.2 – (-3.0) от Брегмы. Это дало возможность получить в полном объеме срезы СМК головного мозга крысы.

На препаратах, окрашенных тионином по методу Ниссля, проводили оценку состояния и идентификацию клеток (пирамидные нейроны, астроциты, олигодендроциты и микроглиоциты), определяли их общую численную плотность. Иммуногистохимические реакции использовали для специфического распознавания астроцитов (GFAP), микроглиоцитов (IBA1) и нейронов (NSE). Морфометрическое исследование проводили с использованием программы ImageJ 1.53 (National Institutes of Health, USA/ <http://imagej.nih.gov/ij>) на цифровых микрофотографиях, полученных с помощью светового микроскопа Leica DM 1000 (tif, 2048x1536 пикселей, увеличение ×4, ×10, ×40 и ×100).

Биометрический анализ осуществляли в программе Statistica 8.0 (StatSoft.Inc. USA) и Microsoft Excel (USA). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических методов статистики (Mann-Whitney U-test для парного сравнения независимых выборок и ANOVA Kraskel-Wallis для множественного сравнения). Количественные данные в исследовании представлены медианой (Me – 50% квартиль, Q2), интерквартильным разбросом (Q1-Q3 –25–75% квартили), (Min-Max), процентной долей (%). Проблема множественного сравнения решалась путем использования ANOVA Kraskel-Wallis [11].

Результаты. Через 1 сут после ПОСА в слоях III и V СМК мозга крыс появлялись нейроны с некробиотическими изменениями (гиперхромные сморщенные, клетки-тени). Подобные изменения сохранялись на

протяжении всего исследования, достигая максимальных проявлений через 30 сут. Однако основную массу клеток составляли гиперхромные нейроны с сохранением формы ядра и перикариона (несморщенные). Встречались нейроны с проявлениями хроматолиза (гипохромные нейроны). На всем протяжении исследования выявлено статистически значимое снижение общей численной плотности нейронов. Дефицит к 30 сут в слое III составил 33,5%, а в слое V – 27,9% (рис. 1). На препаратах, окрашенных тионином по методу Ниссля, вокруг нейронов выявлялось большое количество глиальных клеток (рис. 2).

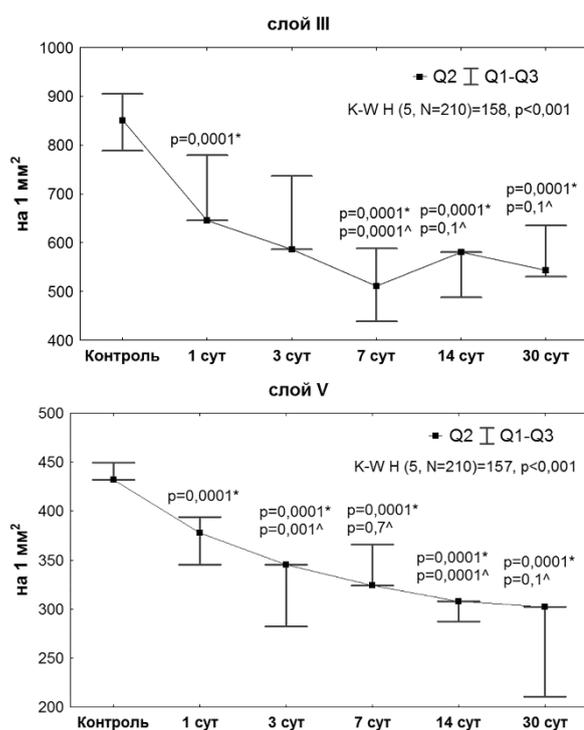


Рисунок 1. Общая численная плотность нейронов (на 1 мм²) в слоях III (а) и V (б) СМК головного мозга крысы после необратимой двусторонней ПОСА. * – сравнение с контролем, ^ – с предыдущим сроком (Mann-Whitney U-test), различия статистически значимы при p < 0,05. Материал предоставили как медиану (Me) (Q2) и 25–75% квантили (Q1-Q3). K-W – ANOVA Kraskel-Wallis.

После необратимой двусторонней ПОСА совместно с уменьшением численной плотности нейронов изменялось и количество глиоцитов. В слое III СМК головного мозга численная плотность астроцитов

статистически значимо отличалась от контрольных значений на всем протяжении наблюдения. Через 1 сут их численная плотность снижалась на 24,6%, через 3 сут – на 33,3% (максимальный дефицит), через 7 сут – на 30,4%. Через 14 сут наблюдалось увеличение количества астроцитов (на 4,3% по сравнению с контрольными значениями), но через 30 сут снова отмечалось снижение, которое составляло 23,2% (рис. 3а).

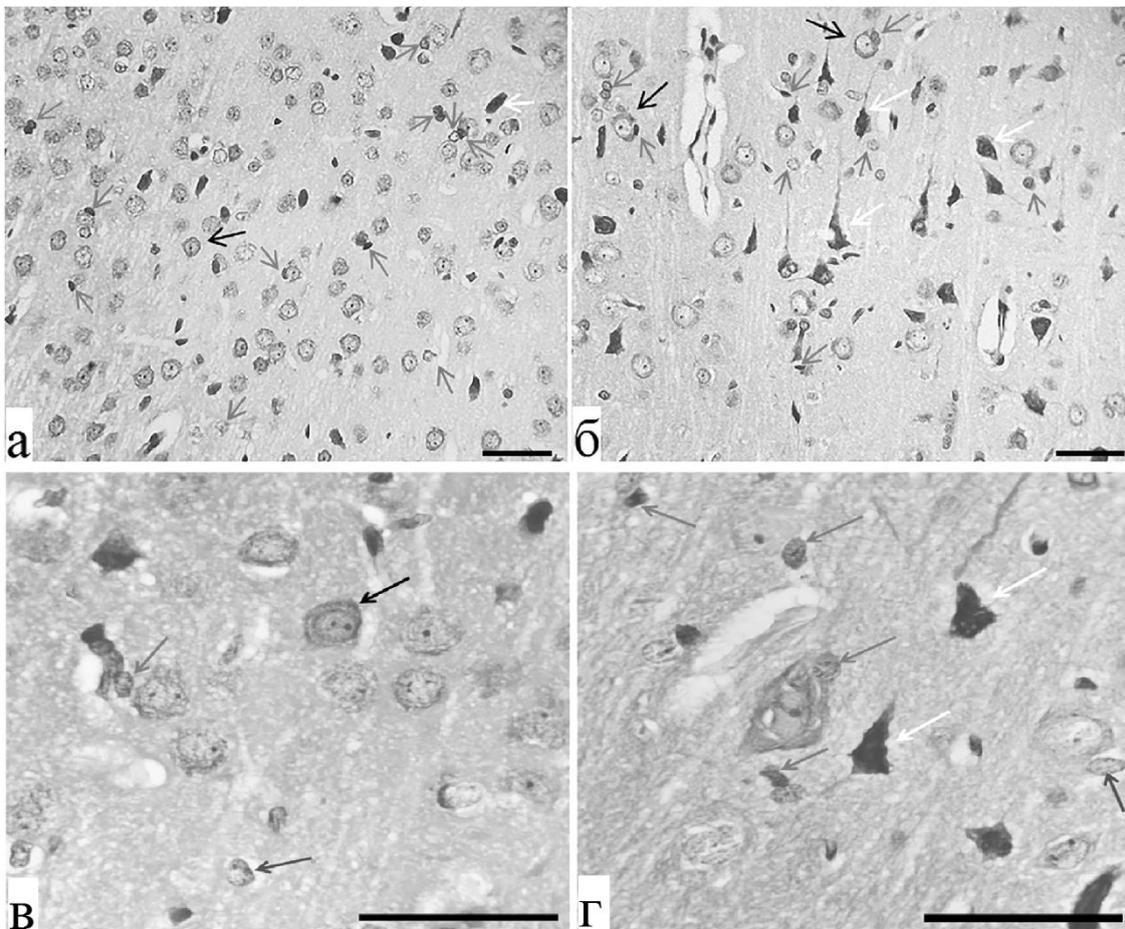


Рисунок 2. В слоях III (а) и V (б) СМК головного мозга крыс после необратимой двусторонней ПОСА: гиперхромные сморщенные нейроны (белые стрелки), гиперхромные несморщенные нейроны (черные стрелки); высокая плотность глиальных клеток: астроциты (коричневые стрелки), олигодендроциты (желтые стрелки) и микроглиоциты (красные стрелки). Окраска по м. Ниссля, об. 40 (а, б), об. 100 (в, г), шкала – 50 мкм.

В слое III самого высокого уровня дефицит олигодендроцитов достигал через 3 сут после ПОСА (33,8%). Минимальные значения

дефицита были отмечены через 7 и 14 сут (18,9%). Затем (через 30 сут) отмечалось его увеличение до 29,7% от контрольных значений (рис. 3в).

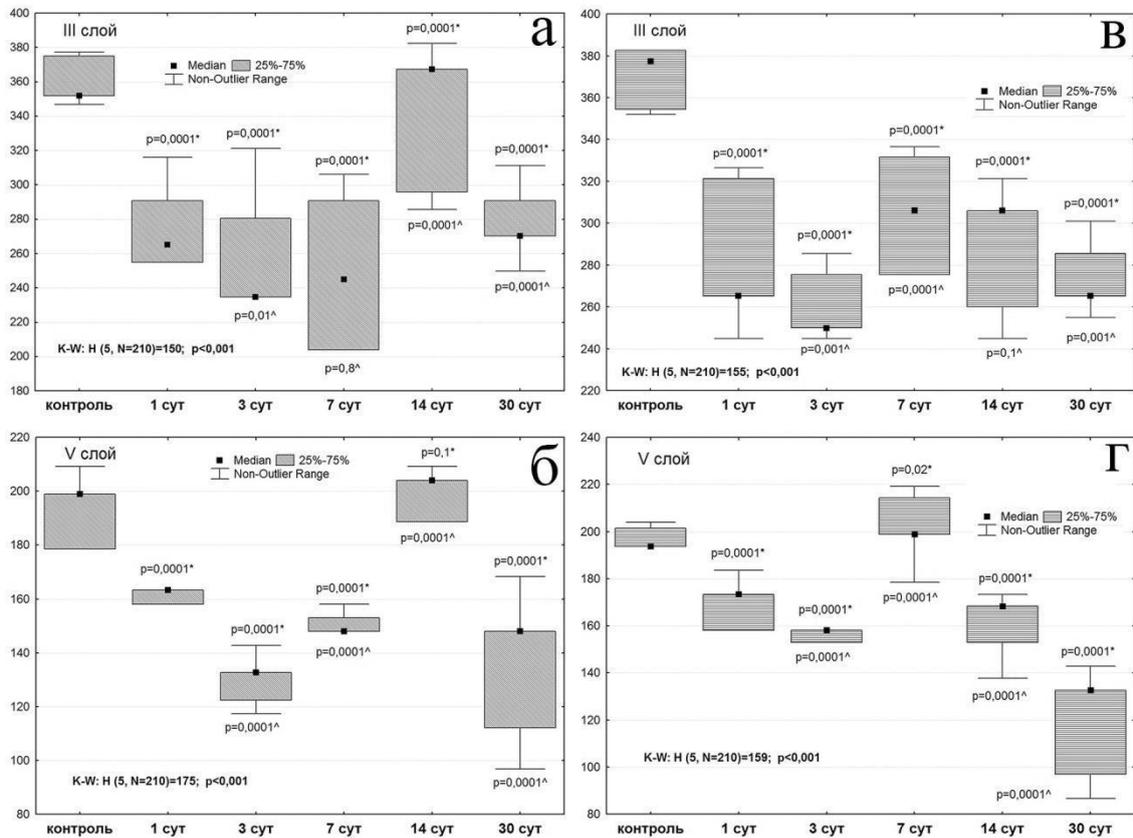


Рисунок 3. Численная плотность астроцитов (а, б) и олигодендроцитов (в, г) в слоях III (а, в) и V (б, г) СМК в контроле и после необратимой двусторонней ПОСА. * – сравнение с контролем, ^ – с предыдущим сроком (Mann-Whitney U-test), различия статистически значимы при $p < 0,05$. Материал предоставили как медиану (Me) (Q2), 25–75% квантили (Q1-Q3) и диапазон без выбросов (Min–Max). K-W – ANOVA Kraskel-Wallis.

В остром периоде после ПОСА (1 и 3 сут) выявлены реактивные изменения микроглиоцитов. В слое III их численная плотность увеличилась на 16,7% и 5% соответственно. Однако, через 7 и 30 сут был выявлен их дефицит (30%) (рис.4а).

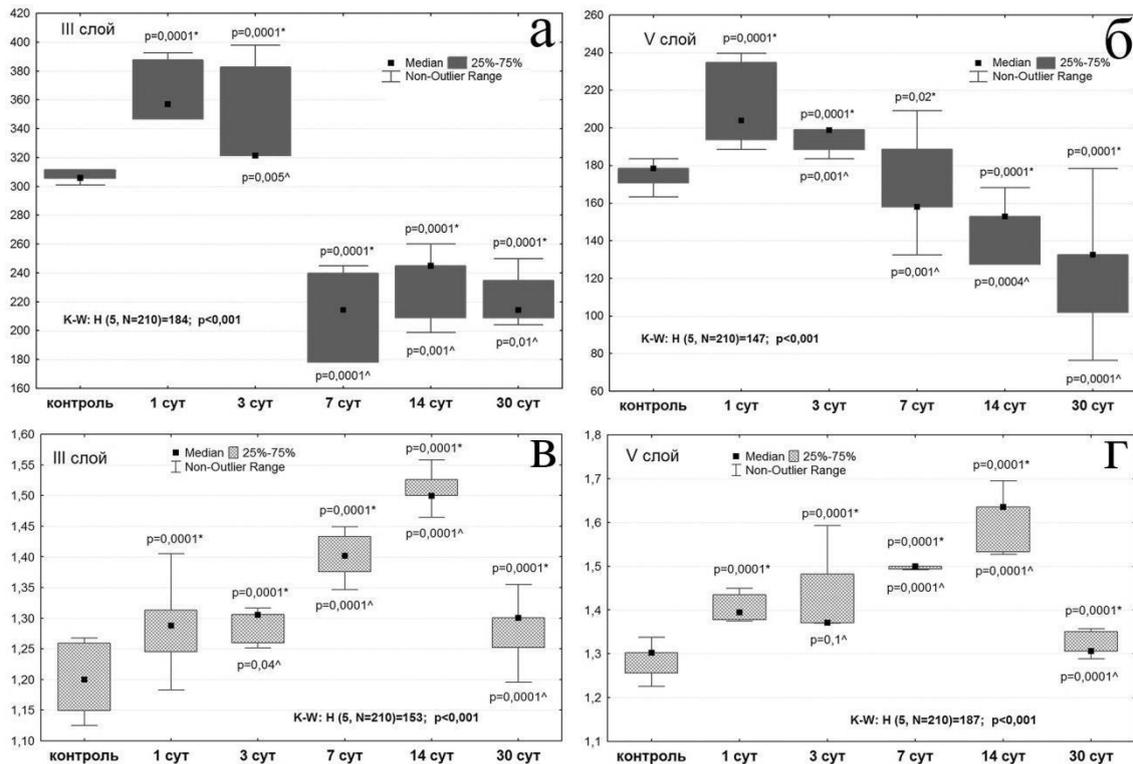


Рисунок 4. Численная плотность микроглиоцитов (а, б) и НГИ (в, г) в слоях III (а, в) и V (б, г) СМК в контроле и после необратимой двусторонней ПОСА. * – сравнение с контролем, ^ – с предыдущим сроком (Mann-Whitney U-test), различия статистически значимы при $p < 0,05$. Материал предоставили как медиану (Me) (Q2), 25–75% квантили (Q1-Q3) и диапазон без выбросов (Min–Max). K-W – ANOVA Kraskel-Wallis.

В слое V после ПОСА численная плотность астроцитов достигала минимальных значений через 3 сут (количество уменьшалось на 33,3% от контрольных значений). Через 14 сут отмечался рост числа астроцитов на 2,6%. Через 30 сут дефицит составил 25,6% (рис. 3б).

Численная плотность олигодендроцитов в слое V варьировала на всем протяжении наблюдения. Наименьшее их количество наблюдалось через 30 сут после ПОСА (уменьшалось на 31,7%). До контрольных значений восстановления этого показателя не происходило (рис. 3г).

В ответ на ПОСА в слое V отмечалось увеличение количества микроглиоцитов. Максимальное увеличение микроглиоцитов происходило

через 1 сут (на 14,3% от контрольного уровня). Через 3 сут констатировали небольшое снижение численной плотности микроглиоцитов, по сравнению с 1 сут, но оно оставалось выше контрольного значения (на 11,4%) (рис. 4б).

Представленные выше изменения количества нейронов и глиальных клеток в слоях III и V СМК закономерно приводили сначала (1, 3, 7 и 14 сут) к увеличению значений нейроглиального индекса, а затем (30 сут) – к его снижению (рис. 4в, г). Это указывало на разную функциональную активность нейронов и реактивность глиальных клеток в течение наблюдения.

При иммуногистохимическом исследовании слоев III и V СМК головного мозга GFAP-позитивный материал был выявлен в телах и отростках астроцитов. Отростки астроцитов гипертрофированы (рис. 5а). NSE распределялась в перикарионах нейронов. Интенсивность окраски указывала на разную метаболическую активность нервных клеток. Наиболее интенсивно окрашивались перикарионы пирамидных клеток через 1 и 3 сут после ПОСА, что может свидетельствовать о компенсаторной экспрессии белка в ответ на ишемическое повреждение (рис. 5б). IBA1 в коре головного мозга выявлялся в телах и отростках микроглиоцитов. По данным литературы [12], данный белок принимает участие в реорганизации цитоскелета и активации микроглии, включая пролиферацию, миграцию и фагоцитоз. После ПОСА IBA1-позитивный материал неравномерно распределялся в слоях III и V СМК. Интенсивно окрашивались препараты в острый период ишемии (1 и 3 сут), что указывало на активацию микроглиоцитов и рассматривалось нами как компенсаторная реакция в ответ на ишемическое повреждение нервной ткани (рис. 5в).

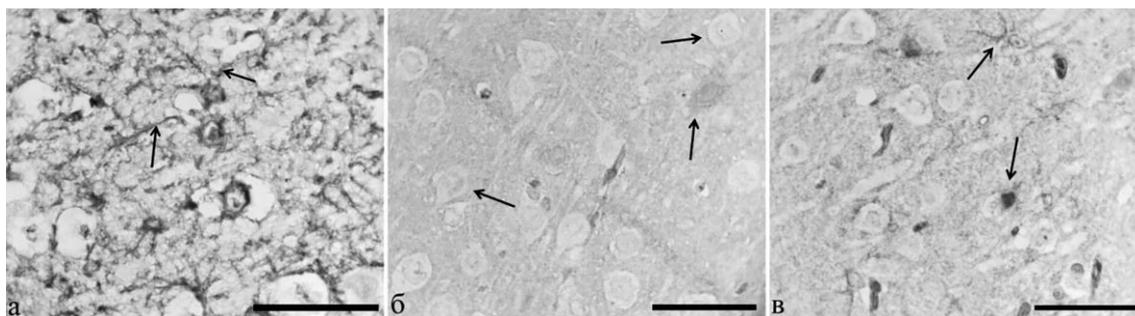


Рисунок 5. СМК головного мозга крыс после ПОСА в слое III: а – гипертрофированные ножки астроцитов; б – неравномерное распределение NSE в пирамидных нейронах; в – активированные микроглиоциты. Стрелки – указанные проявления. Иммуногистохимическая реакция на GFAP (а), NSE (б) и IBA1 (в), об. 100, шкала – 50 мкм.

Обсуждение результатов. Таким образом, после необратимой двусторонней ПОСА, в сравнении с контролем, через 1 сут численная плотность микроглиоцитов на 1 мм² поля зрения СМК достигала максимальных значений, в слое III отмечалось увеличение на 16,7%, в слое V на 14,3%. При иммуногистохимическом исследовании были обнаружены активированные микроглиоциты. Происходили эти процессы на фоне увеличения доли необратимо поврежденных нейронов (пикноморфных нейронов и клеток-теней), что свидетельствовало о необходимости утилизации погибших нейронов. Аналогичные данные были получены другими авторами при исследовании СМК после окклюзии общих сонных артерий [4]. Реакция макроглии была незначительна через 3 сут после ПОСА. В подострый период ишемии (7 и 14 сут) отмечался рост численной плотности астроцитов и олигодендроцитов в слоях III и V СМК. Пик увеличения численной плотности олигодендроцитов приходился на 7 сут, астроцитов – на 14 сут. Это отмечалось и в других исследованиях [13, 4]. Максимальных значений численная плотность макроглиоцитов достигала на фоне роста необратимо измененных нейронов, что может быть рассмотрено, как активация процесса адаптации нервной ткани в ответ на ишемическое повреждение.

Заключение. В настоящем исследовании было установлено, что после двусторонней ПОСА на фоне необратимого ишемического повреждения пирамидных нейронов в слоях III и V СМК, а также снижения общей численной плотности нейронов (элиминации) на всем протяжении исследуемого срока, вероятно, активировались процессы пролиферации клеток глии. В острый период (1 и 3 сут) возрастала численная плотность микроглиоцитов, в подострый период (7–14 сут) отмечалась пролиферация астроцитов и олигодендроцитов.

Список литературы

1. Jessen, K.R. Glial cells. *Biochemical Cell Biology.*, 36(10): 1861-1867, 2004.
2. Калинина Ю.А., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Астроциты и их участие в механизмах терапевтического действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при ишемическом повреждении головного мозга // *Гены и клетки.* 2019. - 14(1): 33–40.; Kalinina YU.A., Gilerovich E.G., Korzhevskij D.E. Astrocity i ih uchastie v mekhanizmah terapevticheskogo dejstviya mult'ipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok pri ishemicheskom povrezhdenii golovnogogo mozga // *Geny i kletki.* 2019. - 14(1): 33–40.
3. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Малыхина А.В. Нейроглия и ее роль в патогенезе ишемического повреждения головного мозга. иммуногистохимические маркеры нейроглии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2021. - 20(3): 18-24.; Bon' E.I., Maksimovich N.E., Malyhina a.v. Nejrogliya i ee rol' v patogeneze ishemicheskogo povrezhdeniya golovnogogo mozga. immunogistohimicheskie markery nejroglii // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* 2021. - 20(3): 18-24.
4. Авдеев Д. Б., Акулинин В. А., Степанов С. С., Шоронова А. Ю., Макарьева Л. М., Горбунова А. В., Коржук М. С., Маркелова М. В. Влияние окклюзии общих сонных артерий на двуядерные клеточные образования

сенсомоторной коры большого мозга крыс // Общая реаниматология. 2021. - 17(2): 55-71. Avdeev D. B., Akulinin V. A., Stepanov S. S., SHoronova A. YU, Makar'eva L. M., Gorbunova A. V., Korzhuk M. S., Markelova M. V. Vliyanie okklyuzii obshchih sonnyh arterij na dvuyadernye kletochnye obrazovaniya sensomotornoj kory bol'shogo mozga krys // Obshchaya reanimatologiya. 2021. - 17(2): 55-71.

5. Алексеева О.С., Кирик О.В., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Микроглия головного мозга: происхождение, структура и функции // Эволюционной биохимии и физиологии. 2019. - 55(4): 231–241. Alekseeva O.S., Kirik O.V., Gilerovich E.G., Korzhevskij D.E. Mikrogliya golovnogo mozga: proiskhozhdenie, struktura i funkcii // Evolyucionnoj biohimii i fiziologii. 2019. - 55 (4): 231–241.

6. Горбунова А. В., Авдеев Д. Б., Степанов С. С., Акулинин В. А., Степанов А. С., Шоронова А. Ю., Самсонов А. А. Глиоцитоархитектоника зубчатой фасции и поля СА4 гиппокампа головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий // Общая реаниматология. 2019. - 15(6): 26-37.; Gorbunova A. V., Avdeev D. B., Stepanov S. S., Akulinin V. A., Stepanov A. S., SHoronova A. YU, Samsonov A. A. Gliocitoarhitektonika zubchatoj fascii i polya SA4 gippokampa golovnogo mozga belyh krys posle 20-minutnoj okklyuzii obshchih sonnyh arterij. Obshchaya reanimatologiya. 2019. - 1 5(6): 26-37.

7. Bolon, B. Best practices approach to neuropathologic assessment in developmental neurotoxicity testing — for Today. Toxicologic Pathology., 34: 296–313, 2006.

8. Ooigawa, H., Nawashiro, H., Fukui, S., Otani, N, Osumi, A, Toyooka, T., Shima, K. The fate of Nissl-stained dark neurons following traumatic brain injury in rats: difference between neocortex and hippocampus regarding survival rate. Nawashiro Acta Neuropathol., 112: 471–481, 2006.

9. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5-th ed. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press, 2005.

10. Zilles, K. The Cortex of the Rat. A Stereotaxic Atlas. Bibliography, 1985.
11. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. 2-ое изд. Санкт-Петербург: Питер; 2003 [Borovikov V. Statistica. Iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere. 2-oe izd. Saint - Petersburg: Piter; 2003].
12. Yoshinori, I., Shinichi K. Intracellular signaling in M-CSF-induced microglia activation: role of Iba1. *Glia.*, 40(2):164-74, 2002.
13. Криштоп В. В., Румянцева Т.А, Демидов В. И. Динамика структурных изменений коры головного мозга крыс в условиях экспериментальной модели ишемии нервной ткани // *Морфология.* 2016; 149(3): 114.; Krishtop V. V., Romyanceva T.A, Demidov V. I. Dinamika strukturnykh izmenenij kory golovnogo mozga krys v usloviyah eksperimental'noj modeli ishemii nervnoj tkani // *Morfologiya.* 2016; 149(3): 114.

**Малеев Юрий В. ¹, Малюков Николай А. ², Чередников Евгений Ф. ³,
Филин Андрей А. ³, Баранников Сергей В. ³, Банин Игорь Н. ³,
Леонтьев Александр В. ², Авилов Геннадий В. ³**

(Воронеж, Москва, Россия)

**Этиология, патогенез, особенности симптомов и дифференциальной
диагностики в клинике острого аппендицита и тифлита**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/17>

¹Воронежский базовый медицинский колледж; ²ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; ³ГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия.

Сведения об авторах.

1. Малеев Юрий Валентинович – д.м.н., доцент, старший преподаватель ПДО Воронежского базового медицинского колледжа. E-mail: yvmaleev21@yandex.ru.

2. Малюков Николай Андреевич – Ординатор по специальности хирургия Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова. E-mail: kokakola484@mail.ru.

3. Чередников Евгений Федорович - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ургентной и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России. г. Воронеж,

4. Филин Андрей Анатольевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. г. Воронеж, E-mail: filinan@ya.ru

5. Баранников Сергей Викторович - кандидат медицинских наук, доцент кафедры ургентной и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж,

6. Банин Игорь Николаевич - кандидат медицинских наук, доцент кафедры ургентной и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж.

7. Леонтьев Александр Владимирович – к.м.н., врач отделения колопроктологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова. Г. Москва, E-mail: a.leontev@mknc.ru.

8. Авилов Геннадий Васильевич – врач-ординатор БУЗ ВО Воронежская городская больница скорой медицинской помощи №10, 394033, г. Воронеж,

Аннотация.

Цель исследования. Выявить основные характеристические черты этиологии, патогенеза, особенностей симптомов и дифференциальной диагностики в клинике острого аппендицита (ОА) и тифлита.

Материалы и методы. У 470 пациентов с ОА: мужчин (возраст – 45±5 лет) было 267/56,8% и женщин (возраст – 40±7 лет) - 203/43,2% определялся тип телосложения по В.Н. Шевкуненко (1935).

Результаты и обсуждение. Предикторами успеха оперативного лечения ОА и профилактики послеоперационных осложнений являются ранняя госпитализация и полноценное объективное обследование пациента с предполагаемым или установленным диагнозом ОА. В стационарном исследовании получены результаты, свидетельствующие об оптимальной достаточной валидности 10 аппендикулярных симптомов и 2 перитонеальных симптомов, которые мы рекомендуем к регулярному использованию на всех этапах диагностики ОА. Клиническая картина, степень и характер осложнений при ОА в послеоперационном периоде обусловлены индивидуально–типологическими особенностями кровоснабжения и состоянием лимфоидной ткани ЧО, а также особенностями вариантной и типовой анатомии самого илеоцекального угла и илеоцекального клапана (баугиновой заслонки); особенностями

кишечной микробиоты. Мы придерживаемся сосудисто-трофическо-лимфогенной теории развития ОА. Нарушение кровоснабжения ЧО ведет к патологическим трофическим изменениям в тканях ЧО, что является этиопатогенетическими предпосылками развития инфекции во внутреннем футляре ЧО, то есть пусковым этапом ОА является сосудистая патология области илеоцекального угла, приводящая к ишемии ЧО. При диагностике ОА особое значение приобретает четкое выяснение клиники и анамнеза ОА, знание следующих надежных опорных пальпаторных симптомов ОА: симптом Волковича-Кохера, Воскресенского, Ровзинга, Раздольского, Ситковского, Бартомье-Михельсона, Образцова, Ауре-Розанова, Краюшкина и Мяконького и перитонеальные симптомы Щеткина-Блюмберга и Менделя. Данные аппендикулярные симптомы могут использоваться в повседневной клинической практике как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе диагностики ОА у взрослых. Дифференциальную диагностику тифлита следует проводить с правосторонней почечной коликой, воспалительным процессом в дивертикуле Меккеля, глистной инвазией, инвагинацией кишечника, патологией органов малого таза.

Вывод. Комплексный взгляд на функцию ЧО, этиологию, патогенез ОА приведет к пониманию особенностей симптомов и рациональной дифференциальной диагностики ОА и тифлита на догоспитальном и госпитальном этапах, к успеху в лечении данного контингента больных.

Ключевые слова: острый аппендицит, перитонит, симптомы аппендицита, типовая анатомия, тифлит.

Yu.V. Maleev, N.A. Malyukov, E.F. Cherednikov, A.A. Filin, S.V.

Barannikov, I.N. Banin, A.V. Leontiev, G.V. Avilov

(Voronezh, Moscow, Russia)

Etiology, pathogenesis, features of symptoms and differential diagnosis in the clinic of acute appendicitis and typhlitis

Annotation. The purpose of the study. To identify the main characteristic features of etiology, pathogenesis, features of symptoms and differential diagnosis in the clinic of acute appendicitis (OA) and typhlitis.

Materials and methods. In 470 patients with OA: men (age – 45 ± 5 years) were 267/56.8% and women (age - 40 ± 7 years) 203/43.2% body type was determined by V.N. Shevkunenko (1935).

Results and discussion. Predictors of the success of surgical treatment of OA and prevention of postoperative complications are early hospitalization and a full objective examination of a patient with a suspected or established diagnosis of OA. In the inpatient study, the results were obtained indicating the optimal sufficient validity of 10 appendicular symptoms and 2 peritoneal symptoms, which we recommend for regular use at all stages of OA diagnosis. The clinical picture, degree and nature of complications in OA in the postoperative period are determined by individual typological features of blood supply and the state of the lymphoid tissue of CHO, as well as features of the variant and typical anatomy of the ileocecal angle and ileocecal valve (baugin flap); features of the intestinal microbiota. We adhere to the vascular-trophic-lymphogenic theory of OA development. A violation of the blood supply of CHO leads to pathological trophic changes in the tissues of CHO, which are etiopathogenetic prerequisites for the development of infection in the inner case of CHO, that is, the starting stage of OA is vascular pathology of the ileocecal angle, leading to ischemia of CHO. In the diagnosis of OA, it is of particular importance to clearly clarify the clinic and anamnesis of OA, knowledge of the following reliable palpatory symptoms of OA: the symptom of Volkovich-Kocher, Voskresensky, Rovsing, Razdolsky, Sitkovsky, Bartomier-Michelson, Obraztsov, Aure-Rozanov, I.I. Krayushkin and R.V. Myakonky and peritoneal symptoms of Shchetkin-Blumberg and Mendel. These appendicular symptoms can be used in everyday clinical practice both at the prehospital and at the hospital stage of diagnosis of OA in adults. Differential diagnosis of typhlitis should be carried out with right-sided renal colic, inflammatory process in the Meckel diverticulum, helminthic invasion, intestinal invagination, pathology of the pelvic organs.

Conclusion. A comprehensive look at the function of OA, etiology, pathogenesis of OA will lead to an understanding of the features of symptoms and rational differential diagnosis of OA and typhlitis at the prehospital and hospital stages, to success in the treatment of this contingent of patients.

Keywords: acute appendicitis, peritonitis, symptoms of appendicitis, typical anatomy, typhlitis.

Введение. Об остром аппендиците (ОА) еще давно в своих трудах упоминали Авиценна и Гален, но из-за недостаточности системных знаний и отсутствия оптимального уровня клинической и инструментальной диагностики того времени они не осознавали, что ОА носит исключительно хирургический характер. По данным PubMed об ОА и аппендиксе за последние 7 лет в отечественной литературе опубликовано порядка 1000 статей, а в зарубежной - 5655. В настоящее время пациенты с подозрением на ОА госпитализируются в 55–75% случаев, а аппендэктомия составляет 70–80% от всех urgentных хирургических операций [1, 2, 3, 4]. В 2000 г. в России с ОА прооперировано 320100 человек, в 2010 г. - 261200, в 2014 г. - 224 400, 2017 г. - 174 500, 2018 г. - 159200 и в 2019 г. - 166500 пациентов (А.Ш. Ревшвили, 2020) [5]. Успех лечения определяется своевременной госпитализацией и ранним выполнением аппендэктомии, что позволяет избежать осложнений ОА и негативных последствий. Анализ поздних госпитализаций экспертами ФГБУ НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России в 2020 г. наметилась тенденция к росту поздних, несвоевременно госпитализированных пациентов в хирургические стационары: 2017 г. - 27,8% пациентов с ОА, 2018 г. - 31,2%, в 2019 г. - 32,5%, в то время как в 2010 г. - 25,8% [5]. При этом диагностические ошибки ОА достигают до 47%, а осложнения составляют 17% пациентов, причем частота их резко повышается у лиц обоего пола после 60 лет и у ребенка до полового созревания (до 12 - 15 лет). Осложнения гнойно-воспалительного характера при ОА являются по-прежнему актуальными в неотложной хирургии [1, 3, 6].

Диагностика ОА при типичной клинической картине не вызывает особых затруднений, однако порой может быть весьма сложной и требует от врача глубоких всесторонних знаний. При каждом осмотре пациента с подозрением на ОА, врач или фельдшер при первичном осмотре должен ответить на вопрос: есть ли у осматриваемого пациента ОА? Именно ОА сравнивается с хамелеоном и многоголосой птицей пересмешником, когда постановка диагноза ОА - весьма трудноразрешимая задача [7, 8, 9].

Если пациент слишком поздно обращается к врачу, то ОА может привести к необратимым осложнениям с угрозой для жизни, на длительное время лишает его трудоспособности. Серьезные осложнения несвоевременно проведенного оперативного вмешательства: перитонит, тифлит; аппендикулярный инфильтрат; межкишечные, поддиафрагмальные и тазовые абсцессы; пилефлебит (тромбофлебит воротной вены, летальность - 80%) [8, 9]. Трудности диагностики ОА высокоактуальны. Определенные диагностические трудности имеются на догоспитальном этапе, где нет возможности использования всего блока лабораторных и инструментальных методик исследования. Диагностика ОА основывается исключительно на тщательном сборе анамнеза и пальпаторных, физикальных способах диагностики.

В доступной литературе описано более 200 симптомов ОА. В современной медлитературе очень часто используются эпонимические термины для обозначения различных симптомов или методов оперативных вмешательств (по имени авторов, впервые их предложивших). Поскольку в практической деятельности для правильного определения того или иного симптома большое значение может иметь гипоскиллия (от лат. *huro* - ниже нормы и англ. *skill* - мастерство, искусство, сноровка), для нивелирования указанного аспекта с методической целью приводим описание исследуемых мануальных аппендикулярных методик при ОА [7, 8, 9, 10, 11]. Если применять их все, то время обследования одного пациента займет добрых 3 - 4 часа.

Тифлит – это инфекционный процесс, возникающий со слизистой оболочки слепой кишки. Данное заболевание обладает большим

клиническим сходством с иной, внеаппендикулярной острой патологией брюшной полости (БП) и хирург часто вынужден проводить довольно сложную дифференциальную диагностику. Клинически тифлит схож со многими неотложными состояниями органов БП, когда хирург должен своевременно и точно провести дифференциальный диагноз. Поэтому для снижения гипердиагностики следует предложить четкий алгоритм построения дифдиагностики тифлита на основании точных данных анамнеза и патогномичных симптомов [8, 9, 10].

Гендерные и типовые особенности лимфоидной ткани и кровоснабжения ЧО у лиц разного типа телосложения определяют этиологию, патогенез, симптоматику и клинику заболевания, равно как и гистологические формы ЧО, результаты операций и возможные послеоперационные осложнения.

Цель исследования. Выявить основные характеристические черты этиологии, патогенеза, особенностей симптомов и дифференциальной диагностики в клинике ОА и тифлита.

Материалы и методы. 470 пациентов с ОА: мужчин (возраст – 45 ± 5 лет) было 267/56,8% и женщин (возраст – 40 ± 7 лет) - 203/43,2%. Определялся по В.Н. Шевкуненко (1935): эпигастральный угол (брахиморфы – более 100 градусов, мезоморфы – 80 – 100 градусов, долихоморфы – менее 80 градусов); межреберное расстояние на уровне десятых ребер (брахиморфы – больше 30 см, мезоморфы – 27 – 37 см, долихоморфы – до 27 см); длина тела; обхват (периметр грудной клетки). При подтверждении диагноза ОА в ходе физикальной диагностики в условиях приемного отделения стационара всем пациентам проводилось УЗИ органов БП (с акцентом на визуализацию измененного аппендикса, наличия свободной жидкости в правой подвздошно-паховой области (ППО)). Производилась рутинная лабораторная диагностика, пациент госпитализировался в хирургическое отделение и на основании результатов обследования оперировался при наличии показаний. После аппендэктомии проводился анализ совпадения диагноза ОА, поставленного сотрудниками скорой медицинской помощи (СМП) и

поликлиник, хирургов приемного отделения стационара с результатами послеоперационной гистологической диагностики.

Результаты и их обсуждение. Функция ЧО даже в 21 веке до конца не определена, несмотря на накопленные данные по его вариантной и клинической анатомии на протяжении нескольких веков. Аппендикс имеет определенную физиологическую роль и осуществляет следующие функции. 1) Барьерная. ЧО выполняет защитную функцию при воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта. В ЧО находится много лимфоидной ткани (ЧО - «кишечная миндалина»). Аппендикс относится к очень важным периферическим органам иммунной системы. 2) Функция ЧО очень длительное время вообще была неизвестна, поэтому в середине XX века в Европе и США начали превентивно удалять ЧО у детей и у новорожденных. Однако вскоре поняли, что после проведенной операции наблюдалось расстройство переваривания молока матери, умственное и физическое отставание от сверстников. 3) Удаление ЧО ухудшает иммунологическое состояние ЖКТ, замедляется регенерация кишечной микробиоты после приема антибактериальных препаратов и проведенных курсов химиотерапии. Следовательно, ЧО («склад микробиотических субстратов») влияет каким-то образом на микрофлору кишечника, предупреждая развитие дисбактериоза. Кишечная микробиота человека содержит примерно в сто раз больше генов, чем геном человека. 4) После аппендэктомии увеличиваются в 8 раз онкозаболевания кишечника, что подтверждает значение ЧО в «абдоминальном иммунитете». 5) Выработка липазы - секреторная функция [1, 2, 3, 4].

Патологическая анатомия. ЧО, несмотря на свое топографическое отношение к толстому кишечнику, все же имеет ряд достаточно характерных особенностей. Слизистая ЧО не формирует полулунных и других складок, а количество бокаловидных клеток, типичных для толстого кишечника, в эпителии отростка не велико. Мышечный слой отростка не имеет разделения на ленты, а является сплошным. И, пожалуй, самой главной особенностью ЧО является наличие крупных лимфоидных фолликулов и межфолликулярной лимфоидной ткани. Обнаруживаются

они в собственной пластинке слизистой и частично в подслизистой ЧО. Следует выделить три морфологические формы ОА: простой, поверхностный и деструктивный (флегмонозный, апостематозный, флегмонозно-язвенный, гангренозный). Эти формы - морфологическое отражение фаз острого воспаления аппендикса, завершающегося деструкцией и некрозом. Изменения простого или поверхностного аппендицита, обратимы, при прогрессировании они переходят в острый деструктивный аппендицит и клиническая ситуация значительно усложняется. Ключевой морфологической особенностью является распространение лейкоцитарного инфильтрата на всю толщу стенки ЧО - развивается флегмонозный аппендицит. Макроскопически отмечается увеличение размеров ЧО за счет отека, серозная оболочка его становится тусклой и полнокровной, на поверхности ее образуется фибриновый налет. На разрезе стенка ЧО утолщена, в просвете - гноевидное содержимое. Брыжейка ЧО отечна, гиперемирована. Если на фоне диффузного гнойного воспаления ЧО микроскопически определяются многочисленные мелкие абсцессы, то это апостематозный аппендицит, а если присоединяется изъязвление слизистой оболочки - флегмонозно-язвенный аппендицит. Завершает гнойно-деструктивные изменения ЧО гангренозный аппендицит, который называют вторичным, так как он возникает в результате перехода гнойного процесса на окружающие ткани (периаппендицит), в том числе и на брыжейку ЧО (мезентериолит), что ведет к тромбозу аппендикулярной артерии.

Ранее мы и другие исследователи доказали, что особенности топографии и строения внутренних органов зависит от типовых особенностей конкретной топографо–анатомической области их локализации. На кафедре оперативной хирургии с топографической анатомией ВГМА им. Н.Н. Бурденко выявление типовых особенностей человека традиционно является одним из направлений научных исследований ее сотрудников с 1918 года, о особенно интенсивно – последние 30 лет [12, 13, 14, 15, 16].

Нами подтверждены исследования других авторов о лучшем развитии лимфоидной ткани в ЧО у лиц долихоморфного типа телосложения, а также более бедном сосудистом русле брыжейки ЧО у брахиморфов (особенно - у толстяков с избыточным весом и абдоминальным ожирением, когда окружность туловища более 100 см), что играет важнейшее значение в этиологии и патогенезе ОА (сосудистотрофическо-лимфогенная теория возникновения ОА). Мы утверждаем, что в возникновении ОА наибольший смысл имеют особенности артериального кровоснабжения ЧО и илеоцекального угла, строение лимфоидной ткани данной области, а отнюдь не нейро–гуморальная теория, хотя все болезни от нервов и лишь парочка – от удовольствия. Именно возникновение ишемии ткани (уменьшение поступления кислорода и питательных веществ) по причине сосудистой патологии и приводит к дебюту болей в зоне патологического очага, повторному рефлекторному спазму сосудов данной области, а как следствие - еще большей ишемии. А вот уже прибавляющееся (присоединяющееся) патологическое действие меняющейся микрофлоры кишечника запускает целый каскад этиопатоморфологических изменений ЧО, илеоцекального угла и организма в целом. При этом рН среды смещается в кислую сторону (ацидоз). Эту теорию подтверждает еще и тот факт, что в работе тонкого и толстого кишечника ведущую функциональную роль имеет именно сосудисто–всасывающий компонент.

ОА возникает также и по причине механической обтурации ЧО и механической компрессии сосудов и тканей илеоцекального угла по причине спазма гладкой мускулатуры сосудов микроциркуляторного русла и сдавления самого отростка (теория застоя Ашоффа, глистная инвазия, механическая – острицы, щетинки зубной щетки, мелкие жесткие фрагменты еды и зернышек яблок и груш, семечки). При этом происходит нарушение кровоснабжения из-за нервно-рефлекторного спазма гладкой мускулатуры сосудов и самого ЧО, нарушения питания, развития ишемии различной степени выраженности и возникновения первичного аффекта в слизистой ЧО.

Деструктивные изменения (преобладание гангренозного аппендицита) мы наблюдали чаще у лиц брахиморфного типа телосложения по сравнению с долихоморфным и мезоморфным. Установлено, что слизистая оболочка ЧО и плотность внутриорганных сосудов имеет различную степень развития у лиц разных типов телосложения. При этом частота возникновения гангренозного аппендицита наибольшая у крайних типов телосложения – долихоморфного и брахиморфного [2, 4]. Мы же утверждаем, что функциональное кровоснабжение на уровне микроциркуляторного русла в ЧО хуже прежде всего у брахиморфов.

Выявленное увеличение развития лимфоидной ткани у долихоморфов по сравнению с пациентами мезоморфного и брахиморфного типов телосложения предопределено прежде всего лучшим функциональным кровоснабжением всех тканей ЧО. Однако следует учесть два прямо противоположных и как кажется - весьма парадоксально развивающихся механизмов воспаления в ЧО при данном типе телосложения: гиперразвитие лимфоидной ткани обуславливает как мощный адекватный ответ на воспалительные агенты, так и выраженную гиперэргическую реакцию кишечной микробиоты («мощный самовзрыв, детонация») на чужеродные агенты, что в свою очередь и влечет за собой значительную морфологическую деструкцию ЧО за счет гиперреакции и некроза фолликулов, развитие внутрипросветной окклюзии кишечника по причине лимфоидной гиперплазии, что и приводит к стойкой необратимой выраженной ишемии тканей, деструктивные патологические изменения, дистрофия и некроз (принцип «лучшее – враг хорошего»).

Ряд авторов отмечают наибольшую частоту гангренозного аппендицита у брахиморфов и долихоморфов.

На сегодняшний день проблема ОА высоко актуальна. Осложнения предопределены трудностью диагностики хамелеоно-подобного заболевания и отсутствием единой выработанной тактикой диагностики и лечения при атипичном расположении ЧО, высокой вариабильности расположения ЧО у лиц различного пола, возраста и типа телосложения.

Клиническая картина размыта, выявляются симптомы других нозологических заболеваний брюшной полости и таза, отсутствие патогномоничных и четких изменений лабораторных данных увеличивает в свою очередь время диагностики и провоцирует развитие серьезных осложнений для жизни пациента «казалось бы совершенно на гладком месте». Со времени первого удаления ЧО в России в 1890 году общеизвестно, что аппендектомия при атипично расположенном ЧО протекает с значительными техническими трудностями, требующими высоких мануальных навыков хирурга и хорошего знания вариантной и клинической анатомии органов БП и в частности – илеоцекального угла, ЧО, особенно когда он «надежно топографо-анатомически спрятан». Например, короткая брыжейка ЧО приводит к худшим условиям кровоснабжения, очень плохому опорожнению ЧО в следствие его изгибов и деформаций, этиологически способствуя тем самым развитию заболевания.

ОА (социально значимая проблема) развивается чаще всего у больных трудоспособного, молодого возраста, но одинаково часто как у мужчин (возраст которых достигал 45 ± 5 лет), так и у женщин – 40 ± 7 лет.

Лучшее кровоснабжение отмечено нами интраоперационно при типичном расположении ЧО в брюшной полости – вниз и медиально. По мнению ряда авторов, мужчины с расстоянием от лонного сочленения до пупка менее 15 см чаще обладают атипичным расположением ЧО - по причине не завершенного поворота толстой кишки в период онтогенеза (по Ю.Ф. Исакову 1983).

В полиморфизме клинических симптомов нами выявлено: превалирование в рационе мяса; преобладание жареной, жирной, соленой, копченой пищи с высоким содержанием консервантов и красителей (57%); чрезмерные физические перегрузки с преимущественным вовлечением мышц ПБС (17%); острый инфекционный процесс (20,2%); хроническое нарушение нормальной перистальтики кишечника (47,8%); алиментарная аллергия с длительным отсутствием клинических проявлений (5%). Болевой синдром в БП чаще всего был

связан с инфекционно–воспалительными процессами кишечника: спастический колит, энтерит или локализованный очаг патогенной микрофлоры с последующей деструкцией слизистой оболочки. Без адекватной медикаментозной терапии заболевание быстро переходило в хроническую форму.

Существующие симптомы ОА, безусловно, важны для дифференциальной диагностики частных нозологических форм острого живота, прежде всего - ОА, однако нередко используются и в общедиagnostическом плане [1, 2, 3, 4, 7, 10]. Здесь очень важны следующие краеугольные принципы и требования к качественной составляющей симптомов ОА: простота выполнения за короткий промежуток времени, легкость и однообразие овладением симптомами врачом или фельдшером, наиболее частая встречаемость у пациентов с развитием ОА уже на самых ранних стадиях заболевания, достоверность и надежность. Стоит иметь в виду, что при мануальной диагностике острого живота, и, в частности, ОА, важно не количество используемых симптомов и даже не частота их повторного (в динамике) определения, а точное овладение навыка обследующего простой, оригинальной, весьма доступной методикой их воспроизведения [1, 2, 3, 4]. Но самые ценные и определяющие критерии в выборе симптомов ОА – это простота и минимальное время овладения и исполнения оных.

На догоспитальном этапе постановки диагноза ОА у взрослых достаточно использовать от 7 до 10 быстро выполняемых пальпаторных техник, которыми фельдшер или врач владеет отлично. Наиболее значимые аппендикулярные симптомы: Н.М. Волковича-Т. Кохера (Т. Kocher, 1892), М.В. Воскресенского (симптом скольжения или симптом рубашки, 1940), Н.Т. Ровзинга (N.T. Rovsing, 1907), симптом П.П. Ситковского, симптом Бартомье-Михельсона, симптом Образцова, симптом Ауре-Розанова, симптом И.И. Краюшкина (1963 г.) и два симптома перитонита: Д.С. Щеткина (1908)-М. Блумберга (J.M. Blumberg, 1907) и Менделя.

Клинические проявления при ОА обусловлены быстрым развитием воспаления брюшины в ответ на инфекционный процесс, развивающийся в ЧО. Местные пальпаторные симптомы ОА связаны с наличием воспаления как самого ЧО, так и прилежащей париетальной брюшины слепой кишки, илеоцекального угла, скоплением воспалительного экссудата и его распространением в БП, то есть с степенью распространенности и выраженности перитонита. Воспаление – сформировавшаяся в ходе эволюции защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных факторов, направленная на локализацию, уничтожение и удаление флогогенного агента, а также на устранение последствий его действия: альтерация, экссудация и пролиферация тканей [17]. А. Цельс в трактате “О медицине” выделял местные симптомы воспаления: покраснение (*rubor*), припухлость (*tumor*), жар (*color*) и боль (*dolor*). К. Гален добавил пятый – нарушение функции (*functio laesa*). Боль, возникающая из-за раздражения окончаний чувствительных нервов биологически активными веществами (гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины), механического сдавления рецепторов, нервных волокон ЧО отеком воспаления, приводит к сдвигу рН внутренней среды в кислую сторону. Отечность тканей ЧО обусловлена увеличением кровенаполнения, формированием инфильтрата по причине экссудации и отека, но вторичный эффект – сдавливание сосудов отечными тканями как при ДВС-синдроме, ухудшение кровоснабжения [17].

В настоящем исследовании мы определяли клиническую ценность пальпаторных техник при ОА у взрослых, учитывая то, что основное в диагностике ОА – понять этиологию возникшей боли в БП и ее строго проекционным отзеркаливании на ПБС в виде симптомов [1, 2, 3, 4].

Следовательно, основным местным симптомом, выявляемым как на догоспитальном этапе, так и в клинике, является боль, поскольку другие проявления воспаления (гиперемия, отек и инфильтрация тканей) могут быть выявлены лишь во время инструментальной диагностики (УЗИ, МРТ, КТ), лапароскопии или непосредственно в ходе операции. Кроме боли, характерно напряжение мышц ПБС в зоне воспаления, это защитная

реакция - спастическое сокращение мышц. Болевые ощущения и напряжение мышц ПБС проецируются на ПБС в соответствии с локализацией воспаленного ЧО, а при развитии перитонита - и распространением экссудата.

Клиническая картина и ценность симптомов при ОА в различные временные промежутки. При осмотре живота следует оценить его форму, симметричность, отсутствие или наличие вздутия, на участие ПБС в акте дыхания. Обычно, пациенты с ОА имеют правильную и симметричную форму живота. Однако у некоторых больных возможно вздутие живота в ППО из-за пареза слепой кишки и терминального отдела тонкой кишки; у большинства пациентов - отставание правой половины живота от левой в акте дыхания, что связано с напряжением мышц, особенно при деструктивной форме ОА. По мере нарастания перитонита вздутие живота увеличивается. При поверхностной пальпации наблюдается кожная гиперестезия в правой ППО. Главный симптом воспаления в брюшной полости - сверхпризнак всех абдоминальных катастроф - дефанс, напряжение мышц живота (Mondor H., 1937). Пациент как правило лежит на правом боку, поджав ноги к животу, как и при прободной язве желудка. Цель этого положения – как можно меньше, сократить площадь соприкосновения брюшины с патологическим очагом ЧО, выпотом и слепой кишкой. Известно до 200 симптомов различной степени ценности при диагностики ОА.

Течение заболевания мы условно делили на 4 периода с интервалом по 12 часов: первый период (ранний) – 0 - 12 часов, второй (развивающийся) – 12 - 24 часа, третий (средний) – 24 – 36, четвертый период (поздний) - 36 - 48 часов. Оценка перитонеальных симптомов раздражения брюшины Менделя и Щеткина-Блюмберга – положителен, слабо положителен, умеренно положителен, резко положителен – четко соответствуют этим четырем периодам времени. Перитонеальные симптомы – изменение топографии ПБС вызывает усиление боли в зоне проекции патологического очага. Механическое сотрясение ПБС кистью рук, покашливание, приподняться на носочки и резко опуститься.

Локальная болезненность в правой ППО при пальпации ПБС отмечалась у 100% больных на всех стадиях заболевания, а положительный симптом раздражения брюшины Щеткина-Блюмберга наблюдался у 27% больных в первый период болезни, 47% - во второй период, в третий период – 77% и в четвертый период – 95%, что несколько сходно с данными Григорян А.М. и Маликиева И.Е. [11], но несколько детализировано.

Аналогичную динамику имело и защитное напряжение мышц ПБС: увеличение с 25%, до 45%, 70%, 90% по четырем выделенным нами периодам. Симптом перемещения болей из эпигастральной области в правую ППО (Волковича-Кохера) отмечался в течение 4 - 5 часов от начала болей у 90 - 97% больных с ОА, симптом Ровзинга (появление болей в правой ППО при нанесении толчков в левой ППО, в зоне нисходящей кишки – перекрестная болезненность) – у 77%, симптом Раздольского (при легкой перкуссии живота в правой ППО определяется болезненность) – у 80%. Симптом Воскресенского, скольжения, рубашки – отмечался уже через 4 часа от начала возникновения болей у пациента. Следует отметить высокую частоту выявления симптома Ситковского (поворот со спины на левый бок вызывает усиление боли в правой ППО, что связано со смещением слепой кишки и ЧО, натяжением воспаленной брюшины) (85%) и симптома Бартомье-Михельсона – пальпация в области правой ППО более выражена в положении больного на левом боку, чем в положении на спине (80%), а также симптома Образцова (пальпация правой ППО в положении пациента на спине усиливается при поднимании больным выпрямленной правой ноги - из-за напряжения малой и большой поясничной мышцы и поддавливанием области илеоцекального угла по направлению к ПБС) - у 87% пациентов с ОА. Симптом И.И. Краюшкина (1963 г.). Больной находится на правом боку и проводят поверхностную пальпацию правой и левой ППО, определяя наличие ригидности и напряжения мышц (при ОА – она наибольшая справа), после чего просят пациента через спину повернуться на левый бок [7]. При ОА возникает

боль в правой ППО, при этом симптом был положительным у 85% обследованных нами пациентов.

Симптом Р.В. Мяконького (2017 г). Больной в положении лежа на животе (на левом боку - полубокком). Его правая нижняя конечность согнута в коленном и тазобедренном суставах и приведена к животу - таким образом создается расслабление мышц ПБС в ППО. Врач располагается позади пациента стоя или сидя. II–IV пальцы правой кисти врача помещаются в правую ППО (в проекции типичного расположения аппендикса, точка Мак-Бурнея (Ch. McBurney, 1889), при этом I палец опирается на гребень подвздошной кости. Пациента просят глубоко подышать животом. При вдохе пациента, при наиболее расслабленной ПБС II–IV пальцами правой кисти следует совершить легкие толчкообразные движения ПБС в правой ППО [7]. При ОА возникает или усиливается боль с локализацией в правой ППО, что вполне объясняется механическим раздражением воспаленной висцеральной брюшины аппендикса и париетальной брюшины ППО. Симптом положителен при возникновении и/или усилении боли в правой ППО [7]. Выявлен нами у 87% пациентов.

Положительный симптом Ауре-Розанова (положительный симптом Щеткина-Блюмберга в треугольнике ПТИ) - положителен, слабо положителен, умеренно положителен, резко положителен – также четко соответствовал этим четырем периодам времени (ранний, развивающийся, средний, поздний), но отмечался всего у 77% пациентов.

Симптом Бриттена (рефлекторное напряжение кремастерной мышцы) - у 65% больных мужчин.

Выводы по симптоматике ОА. Наибольшее значение в диагностике ОА на всех стадиях заболевания имеют симптомы локальной болезненности в правой ППО, защитного напряжения мышц ПБС и симптомы перитонита Щеткина-Блюмберга и Менделя. Симптомы Волковича-Кохера, Образцова, Ситковского, Бартомье-Михельсона, Раздольского также имеют высокую диагностическую значимость. Симптомы Краюшкина, Мяконького, Ровзинга также оказались

диагностически достоверными и их наличие может помочь при верификации диагноза ОА. В связи с высокой вероятностью развития перитонита при несвоевременной диагностики ОА, в любых сомнительных ситуациях, определяющее значение в постановке окончательного диагноза следует отдавать диагностической лапароскопии.

Стоит подчеркнуть, что выявление ОА достаточно затруднительно без достаточного мастерства и опыта у фельдшеров и врачей, главным образом, службы СМП и первичного звена техники владения выбранных мануальных аппендикулярных симптомов. Ключевой момент догоспитальной диагностики острого живота - умение сопоставить клинические признаки синдрома с представлением фельдшера или врача о сути патологического процесса в БП при ОА. Исходная информация, получаемая при физикальном обследовании в ходе диагностики ОА весьма сугубо субъективна и обретает рациональную значимость и практическую ценность исключительно при наличии у конкретного фельдшера или врача профессиональных навыков (компетенций) и соответствующего клинического опыта. Единственным возможным путем совершенствования диагностики ОА на догоспитальном этапе является обучение студентов старших курсов, клинических ординаторов, начинающих фельдшеров и практических врачей рациональным методам физикального обследования.

Острый тифлит развивается на фоне совершенно полного здоровья [18, 19, 20]. В нашем исследовании больные предъявляли жалобы на постоянную тупую боль в правой ППО (локальная болезненность – 97%). Боль никогда не имела характер колики. На внутреннюю поверхность бедра, как при острой гинекологической патологии, боль иррадиировала в 33%. Тахикардия (93%), повышение температуры тела до 37,5 – 38,0°C (75%), наличие озноба (77%), сухой язык (признаки гиповолемии, обезвоженности) (100%), недомогание и общая слабость (100%), головная боль (88%), повышенное потоотделение. В 47% – многократная диарея, в 77% – тошнота, а в 87% – рвота (как правило, однократная), которая не приносит облегчения. Копрограмма: в 100% – повышенное количество

клетчатки и мышечных волокон; кислая реакция кала!!!. При чрезмерном употреблении мясной пищи (особенно - свинины) в кишечнике рН сдвигается в кислую сторону, что приводит к мощному делению патогенной микрофлоры. А это все в свою очередь приводит к ишемии тканей ЧО, расстройству кровообращения и иннервации ЧО и илеоцекального угла (формируется классический замкнутый круг: ишемия обуславливает усиление спазма сосудов и еще в большей степени - трофические изменения ЧО, но в первую очередь – со стороны слизистой). В дальнейшем метаболические нарушения приводят к снижению сопротивляемости тканей к населяющим кишечник микробам, активно внедряющимся в ЧО со стороны слизистой и снижают его сопротивляемость к «бунту микробиоты». На данном этапе следует полагать, что в основе ОА лежит **сосудисто-трофическо-лимфогенная теория возникновения ОА** с пробиотическим компонентом. На фоне закисления внутренней среды организма изменяется выработка слизи (гликокаликс) и ее химические свойства. Роль гликокаликса не только защитная, но и среда обитания облигатных микроорганизмов. Закисление приводит и к изменению свойств гликокаликса и повышению конкуренции между облигатной и условно-патогенной флорой за питательные вещества. Слизистая и подслизистая оболочка ЧО наиболее чувствительна к трофическим изменениям, так как кровоснабжается сильнее, чем остальные стенки ЖКТ, поэтому-то и страдает более всего от недостатка кровоснабжения, что еще раз подтверждает **сосудисто-трофическо-лимфогенную теорию развития ОА**.

Отек на стадии катарального воспаления ЧО, обильное выделение слизи в просвет отростка ведет к дальнейшему сдавлению артерий и вен ЧО. Поэтому нередко имеет место быть и первичный гангренозный аппендицит. Если бы у человека был функционально развитый ЧО, как у других млекопитающих (например, у лошади), предназначенный для переваривания целлюлозы, то работающий орган реже подвергался бы ишемии и «нападкам условно-патогенной микрофлоры» из-за прекрасно

развитого кровоснабжения (ибо «малофункциональные и неработающие органы чаще болят»).

Выводы. 1. Расстройства кровоснабжения ЧО приводят к выраженным трофическим нарушениям в стенке ЧО, что создает этиопатогенетические предпосылки для манифестации инфекции со стороны слизистой ЧО (первый этап – это сосудистая патология, приводящая к ишемии тканей ЧО).

2. Далее скорость развития некротических изменений, равно как и их характер, определяется объемом первоначальных трофических расстройств в ЧО, запуска целого каскада следующего этапа предикторов патологических процессов – подтверждение сосудисто-трофическо-лимфогенной теории развития ОА.

3. Топографо–анатомические особенности расположения и строения ЧО очень важны при оценке изменения кровоснабжения тканей ЧО; быстром нахождении, то есть интраоперационной визуализации ЧО по поводу ОА; разной степени выраженности симптомов из-за прилегания к ПБС, что значительно увеличивает четкость перитонеальных симптомов (Щеткина–Блумберга и Менделя), свидетельствующих об уже необратимом процессе воспаления в ЧО и являющимися прямым показанием для проведения экстренного оперативного вмешательства.

4. В первую очередь дифлит следует дифференцировать с патологией органов малого таза, воспалением дивертикула Меккеля, глистной инвазией, правосторонней почечной коликой.

5. Клиническая картина, степень и характер осложнений при ОА в послеоперационном периоде обусловлены прежде всего индивидуально–типологическими особенностями кровоснабжения и состоянием лимфоидной ткани ЧО, вариантной анатомией илеоцекального угла и функцией баугиновой заслонки, особенностями кишечной микрофлоры.

Список литературы.

1. Этиология и дифференциальная диагностика острого аппендицита, тифлит / Ю.В. Малеев [и др.] // VI Съезд хирургов Юга России с межд. уч.; тезисы. – Ростов н/Д : Изд-во РостГМУ, 2019. – С. 48 - 49. Etiology and differential diagnosis of acute appendicitis, typhlitis / Yu.V. Maleev [et al.] // VI Congress of surgeons of the South of Russia with international studies; theses. – Rostov n/A : Publishing House of RostSMU, 2019. – p. 48 49.

2. Патолого-анатомическая картина тифлита (конспективный обзор литературы для врача) / А.А. Филин, [и др.] // Однораловские морфологические чтения: Сб. науч. тр. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2018. – С. 236 - 239. Pathoanatomic picture of typhlitis (a summary review of literature for a doctor) / A.A. Filin, [et al.] // Odnoralovsky morphological readings: Collection of scientific tr. – Voronezh: Publishing and Printing Center "Scientific Book", 2018. – pp. 236-239.

3. Новый взгляд на этиологию, патогенез и клиническую картину острого аппендицита / А.О. Бугакова [и др.] // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7. – № S1. – С. 16 - 17. A new look at the etiology, pathogenesis and clinical picture of acute appendicitis / A.O. Bulgakova [et al.] // Youth Innovation Bulletin. – 2018. – Vol. 7. – No. S1. – pp. 16-17.

4. Малеев, Ю.В. Этиология и клиника острого аппендицита. Тифлит / Ю.В. Малеев, Г.В. Авилов // Мат. респуб. с межд. уч. науч.-практ. конф. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2018. – С. 518 - 521. Maleev, Yu.V. Etiology and clinic of acute appendicitis. Tiflit / Yu.V. Maleev, G.V. Avilov // Mat. repub. from the international Academic scientific-practical conference – Grodno: Grodno State Medical University, 2018. – pp. 518 - 521.

5. Аппендэктомия как предиктор профессионализации начинающего хирурга в условиях экстренной хирургии / А.В. Быков [и др.] // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. - 2017. - № 3. - С. 132-136. Appendectomy as a predictor of professionalization of a novice

surgeon in emergency surgery / A.V. Bykov [et al.] // Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. - 2017. - No. 3. pp. 132-136.

6. Авилов Г.В. Основные принципы антибактериальной терапии у пациентов с острым аппендицитом / Г.В. Авилов, Ю.В. Малеев, А.А. Паршутина // Сборник материалов международной научно практической конференции под ред. проф. Н.К. Горшуновой. Курск – 2017. – С. 509. Avilov G.V. Basic principles of antibacterial therapy in patients with acute appendicitis / G.V. Avilov, Yu.V. Maleev, A.A. Parshutina // Collection of materials of the international scientific and practical conference edited by prof. N.K. Gorshunova. Kursk – 2017. – p. 509.

7. Краюшкин С.И. Малоизвестные отечественные аппендикулярные пальпаторные диагностические техники у взрослых: их эффективность и практическая значимость на догоспитальном этапе / С.И. Краюшкин, Р.В. Мяконький, К.О. Каплунов // Московский хирургический журнал. 2021;(1):10-15. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2021.1.10-15>. Krayushkin S.I. Little-known domestic appendicular palpatory diagnostic techniques in adults: their effectiveness and practical significance at the prehospital stage / S.I. Krayushkin, R.V. Myakonky, K.O. Kaplunov // Moscow Surgical Journal. 2021;(1):10-15. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2021.1.10-15>.

8. Малюков Н.А. Принцип построения дифференциальной диагностики тифлита / Н.А. Малюков, А.А. Паршутина // М.: Издательство ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. – 2017. – С. 420. Malyukov N.A. The principle of differential diagnosis of typhlitis / N.A. Malyukov, A.A. Parshutina // Moscow: Publishing House of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia. – 2017. – p. 420.

9. Осложнения острого аппендицита. Тифлит / Ю.В. Малеев [и др.] // Эффективная клиническая практика: проблемы и возможности современного врача: Сб. мат. межд. науч.-практ. конф. - Курск: Курский государственный медицинский университет, 2017. – С. 328 - 344. Complications of acute appendicitis. Tiflit / Yu.V. Maleev [et al.] // Effective

clinical practice: problems and opportunities of a modern doctor: Sat. Mat. international scientific and practical conference - Kursk: Kursk State Medical University, 2017. – pp. 328-344.

10. Меджидов Р.Т., Магомедова С.М., Абдулжалилов М.К. Острый аппендицит. Постулаты прошлого и настоящего. – Махачкала: АЛЕФ, 2018. – 188 с. Medzhidov R.T., Magomedova S.M., Abdulzhalilov M.K. Acute appendicitis. Postulates of the past and present. – Makhachkala: ALEF, 2018. – 188 p.

11. Григорян, А.М. Сравнительный анализ достоверности симптомов острого аппендицита в клинической практике / А.М. Григорян, И.Е. Маликиев // Авиценна. – 2019. – № 28. – С. 4 - 5. Grigoryan, A.M. Comparative analysis of the reliability of symptoms of acute appendicitis in clinical practice / A.M. Grigoryan, I.E. Malikiev // Avicenna. – 2019. – No. 28. – p. 4-5.

12. Алгоритмы изучения типовой анатомии человека. / А.В. Черных [и др.] // Весенние анатомические чтения: сб. статей научно–практической конф., посвящ. памяти доцента М.А. Колесова. – Гродно, 2016. – С. 227 – 236. Algorithms for studying typical human anatomy. / A.V. Chernykh [et al.] // Spring anatomical readings: collection of articles of scientific and practical conference, dedicated to in memory of associate Professor M.A. Kolesov. – Grodno, 2016. – pp. 227-236.

13. Малеев Ю.В. К вопросу о типовых особенностях грудной клетки и живота / Ю.В. Малеев, А.В. Черных // Новые технологии в медицине (морфологические, экспериментальные, клинические и социальные аспекты): сб. трудов, посвященный 70–летию Волгоградского медицинского университета. – Волгоград, 2005. – Т. 61, Вып. 1. – С. 84 – 85. Maleev Yu.V. On the question of typical features of the chest and abdomen / Yu.V. Maleev, A.V. Chernykh // New technologies in medicine (morphological, experimental, clinical and social aspects): Collection of works dedicated to the 70th anniversary of Volgograd Medical University. – Volgograd, 2005. – Vol. 61, Issue 1. – pp. 84-85

14. Малеев Ю.В., Черных А.В. Индивидуальная анатомическая изменчивость передней области шеи. Новые подходы решения / Ю.В. Малеев, А.В. Черных // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – 2 (4). – С. 316 – 329. Maleev Yu.V., Chernykh A.V. Individual anatomical variability of the anterior neck region. New approaches to solutions / Yu.V. Maleev, A.V. Chernykh // Bulletin of experimental and clinical surgery. – 2009. – 2 (4). – Pp. 316-329

15. Черных А.В. Клинико–морфологические аспекты топографической анатомии задней поверхности щитовидной железы / Ю.В. Малеев, А.В. Черных // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3. – № 3. – С. 201 – 206. Chernykh A.V. Clinical and morphological aspects of topographic anatomy of the posterior surface of the thyroid gland / Yu.V. Maleev, A.V. Chernykh // Bulletin of experimental and clinical surgery. - 2010. – Vol. 3. – No. 3. – pp. 201-206

16. Прикладные аспекты типовой анатомии человека по данным кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. / А.В. Черных [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, №2. – С. 334 – 338. Applied aspects of typical human anatomy according to the Department of Operative Surgery and topographic anatomy of N.N. Burdenko VSMU. / A.V. Chernykh [et al.] // Bulletin of New medical technologies. - 2013. – Vol. 20, No. 2. – pp. 334 – 338

17. Воспаление (патофизиологические аспекты): уч. метод. Пособие / Ф.И. Висмонт. – Мн.: БГМУ, 2006. – 48 с.

18. Антонов А.В. Опыт лечения обширной забрюшинной флегмоны поясничной области как осложнения острого деструктивного аппендицита. / А.В. Антонов // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 2(6) – С. 76–79. Antonov A.V. Experience in the treatment of extensive retroperitoneal phlegmon of the lumbar region as a complication of acute destructive appendicitis. / A.V. Antonov // Amur Medical Journal. – 2014. – № 2(6) – Pp. 76-79

19. Варианты структурной организации червеобразного отростка в зависимости от типа телосложения человека и их роль в патогенезе острого аппендицита / Назаров И.В. [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №1. С 48 – 52. Variants of the structural organization of the appendix depending on the type of human physique and their role in the pathogenesis of acute appendicitis / Nazarov I.V. [et al.] // Siberian Medical Review. – 2014. – No. 1. From 48 – 52

20. Русских А.Н. Атипичные формы расположения червеобразного отростка: анатомо–топографическое обоснование / А.Н. Русских, А.В. Андрейчиков, А.Ф. Макаров // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – №2. – С 30 – 33. Russian A.N. Atypical forms of the location of the vermiform process: Anatomical and topographic justification / A.N. Russian, A.V. Andreychikov, A.F. Makarov // Siberian Medical Review. - 2012. – No. 2. – From 30 – 33

Миронов Сергей Ю., Прусаченко Андрей В., Никишина Нина А.

(Курск, Россия)

**К вопросу оптимизации образовательного процесса по дисциплине
«Гистология, эмбриология, цитология» в условиях гибридного
обучения**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/18>

Адрес: Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Россия

Электронная почта: Сергей Ю. Миронов – mironovsyu@kursksmu.net, Андрей В. Прусаченко – prusachenkoav@kursksmu.net, Нина А. Никишина* – nan2008@mail.ru

Актуальность. На современном этапе, запрос общества к качеству подготовки выпускников медицинских вузов выражается в количестве и уровне сформированности универсальных и профессиональных компетенций. Анализ современного состояния преподавания морфологических дисциплин на основе компетентностной теории обучения в медицинских вузах диктует необходимость обсудить некоторые его проблемы с целью поиска оптимальных решений.

Цель статьи выявить нуждающиеся в оптимизации элементы образовательного процесса по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология».

Методы. Основными методами исследований являлись теоретический анализ литературных данных, посвященных методологическим аспектам высшего медицинского образования, тенденциям развития системы высшего медицинского образования в мире и в нашей стране, проблемам и опыту преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» в ведущих педагогических школах

страны. В работе использовался анализ возможных методов и подходов по теории оптимизации очного, гибридного и дистанционного образования.

Результаты. Основными направлениями совершенствования учебного процесса по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» являются более точное определение критериев сформированности профессиональных компетенций у студентов в области морфологических дисциплин; формирование готовности студентов к life-long learning; смещение обучения студентов с акцента на базовую подготовку студентов в область самостоятельной работы управляемой преподавателями; решение проблемы быстрой актуализации учебного контента с помощью электронного учебника; подбор методик обучения, адекватных для быстрой и правильной репрезентации знаний по гистологии, эмбриологии и цитологии в долговременной памяти студентов; работа по совершенствованию профориентированной цифровой образовательной среды; повышение качества научно-исследовательской работы студентов; совершенствование бально-рейтинговой оценки знаний студентов; повышение амплитуды дидактического резонанса и повышение квалификации педагогов через систему наставничества и ФПК.

Заключение. Решение обозначенных в работе проблем позволит обеспечивать фундаментальную естественно-научную подготовку будущих врачей, способных обеспечить персонифицированную медицину будущего и способных вести передовые научные исследования.

Ключевые слова: гистология, эмбриология, цитология, педагогика, методология, гибридное обучение

Sergey Yu Mironov, Andrey V. Prusachenko, Nina A. Nikishina (Kursk, Russia)

OPTIMIZATION OF THE EDUCATIONAL PROCESS OF THE DISCIPLINE «HISTOLOGY, EMBRYOLOGY, CYTOLOGY» IN THE CONDITIONS OF HYBRID LEARNING

Address: Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Russia

E-mail: Mironov S.Yu. – mironovsyu@kursksmu.net, Prusachenko A.V. – prusachenkoav@kursksmu.net, Nikishina N.A.* – nan2008@mail.ru

Abstract Background. At the present stage, the demand of society for the quality of training of graduates of medical universities is expressed in the quantity and level of formation of universal and professional competencies. An analysis of the current state of teaching morphological disciplines based on the competence-based theory of education in medical universities dictates the need to discuss some of its problems in order to find optimal solutions.

The purpose of the article is to identify the elements of the educational process that need optimization of training in the discipline "Histology, Embryology, Cytology".

Methods. The main research methods were the theoretical analysis of literature data on the methodological aspects of higher medical education, the development trends of the system of higher medical education in the world and in our country, the problems and experience of teaching the discipline "Histology, Embryology, Cytology" in the country's leading pedagogical schools. The work used an analysis of possible methods and approaches on the theory of optimization of full-time, hybrid and distance education.

Results. The main directions for improving the educational process in the discipline "Histology, Embryology, Cytology" are a more accurate definition of the criteria for the formation of professional competencies among students in the field of morphological disciplines; formation of students' readiness for life-long learning; shifting student learning from an emphasis on basic student training to an area of teacher-led independent work; solving the problem of quick updating of educational content using an electronic textbook; selection of teaching methods adequate for quick and correct representation of knowledge in histology, embryology and cytology in the long-term memory of students;

work to improve the career-oriented digital educational environment; improving the quality of research work of students; improvement of the point-rating assessment of students' knowledge; increasing the amplitude of didactic resonance and improving the qualifications of teachers through a system of mentoring and advanced training courses.

Conclusion. The solution of the problems outlined in the work will make it possible to provide fundamental natural science training for future doctors capable of providing personalized medicine of the future and capable of conducting advanced scientific research.

Keywords: histology, embryology, cytology, pedagogy, methodology, hybrid learning

Актуальность.

Система высшего медицинского образования должна обеспечивать подготовку специалистов, которые будут определять дальнейшее развитие системы здравоохранения на протяжении следующих десятилетий. На современном этапе, запрос общества к качеству подготовки выпускников медицинских вузов выражается в количестве и уровне сформированности универсальных и профессиональных компетенций. ФГОС 2021 г. для подготовки врача РФ предусматривает необходимость формирования 8 «общекультурных» и 32 «профессиональных» компетенций.

Таким образом, в настоящее время содержание обучения, педагогические методы и технологии учебного процесса определяются компетентностным подходом в обучении. Анализ современного состояния преподавания морфологических дисциплин на основе компетентностной теории обучения в медицинских вузах диктует необходимость обсудить некоторые его проблемы с целью поиска оптимальных решений по его оптимизации.

Цель статьи выявить нуждающиеся в оптимизации элементы образовательного процесса по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» при реализации гибридного обучения.

Методы. Основными методами исследований являлись теоретический анализ и концептуальный синтез научных литературных данных, посвященных методологическим аспектам высшего медицинского образования, тенденциям развития системы высшего медицинского образования в мире и в нашей стране, проблемам и опыту преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» ведущими педагогическими школами страны. В работе использовался анализ возможных методов и подходов по теории оптимизации очного, гибридного и дистанционного образования. Проанализированы находящиеся в открытом доступе учебные пособия, учебные программы и учебно-методические пособия для студентов медицинских вузов по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология». В работе использовались результаты психологических исследований, наблюдений и анкетирования студентов проведенные на кафедре гистологии, эмбриологии, цитологии Курского государственного медицинского университета (КГМУ) с целью оптимизации учебного процесса [1, 2].

Результаты. В процессе реализации образовательного процесса по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология», первое чему необходимо уделять внимание — это методологическое определение критериев сформированности профессиональных компетенций у студентов. Сложность этого вопроса, заключается в том, что сформированная компетенция — это системное качество, многокомпонентное и многоуровневое проявление профессиональных знаний, умений и навыков, включающее сформированные в процессе учебной деятельности эмоционально-мотивационные качества личности и социально-психологическую зрелость специалиста. При этом, каждая компетенция как правило складывается из 15-30 различных компонент [1].

Критериями сформированности компетенций по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» следует считать способность

студентов-медиков к очень точной дифференцировке клеток, способность к диагностике тканей и органов при их микроскопировании; понимание законов гистологического строения органов; знание биологических законов развития органов. Также, показателем сформированных профессиональных компетенций будут являться навыки гистотехники, микроскопии, качественный и количественный анализ гистологических препаратов [1, 2].

В настоящее время, обязательным компонентом профессиональных компетенций является сформированная готовность к life-long learning для того, чтобы подготовить студента-медика к постоянному совершенствованию своего уровня знания, общего и профессионального потенциала личности в течение всей жизни [1, 2].

Вопрос критериев сформированности компетенций требует более детальной доработки и к сожалению, система современного преподавания морфологических дисциплин все ещё не так близка к полной реализации компетентностного подхода. В настоящее время система обучения в большей степени остаётся настроенной на формирование знаний, умений и навыков.

В современных условиях при планировании и организации учебного процесса необходимо учитывать принципы компетентностного подхода [1, 2] и весь учебный процесс по морфологическим дисциплинам ориентировать на творческое понимание и запоминание, а не на репродуктивное воспроизведение учебного материала. Именно поэтому, процесс обучения по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» нужно смещать с акцента базовой подготовки студентов в область самостоятельной работы, управляемой преподавателями, и это должно найти отражение в рабочих программах, в методических рекомендациях для студентов к практическим занятиям и в созданных рекомендациях для других видов деятельности. Необходимо введение новых технологий обучения, которые повысят эффективность обучения студентов в процессе самостоятельной работы, увеличат их творческую активность, сформируют навыки оформления этих результатов, раскроют личностные

особенности, позволят общаться с профессионалами и включаться в профессиональные сообщества.

В настоящее время, существует много подходов к организации самостоятельной работы студентов. Первым видом является самостоятельная работа студентов при подготовке к лекциям и практическим занятиям. На кафедре гистологии, эмбриологии, цитологии КГМУ, этот вид самостоятельной работы студентов отражен в методических рекомендациях для студентов, где указаны конкретные задания по разделам (модулям) и время, предназначенное для выполнения каждого из них. Организация этого вида самостоятельной работы студентов, также, осуществляется в социальной сети ВКонтакте, где представлены презентации лекций, микрофотографии гистологических препаратов, указаны ссылки на основные и дополнительные учебные средства, а также мультимедийные материалы гистологических кафедр медицинских вузов нашей страны и республики Беларусь.

Второй формой самостоятельной работы студентов можно считать самостоятельную работу студентов в рамках научно-исследовательской деятельности. Эта форма самостоятельной работы студентов, также должна контролироваться преподавателями, регламентироваться по времени, планироваться и обеспечиваться учебными средствами и методическими рекомендациями.

Другая проблема методического обеспечения учебного курса «Гистология, эмбриология, цитология» это медленная актуализация учебного контента. И нам необходимо создавать принципиально новое удобное учебные средство – сконструировать электронный учебник, который позволит включить учебный материал по гистологии, эмбриологии и цитологии в разных формах на основе технологий wiki. Такой вариант будет легко дополнять новыми поступающими сведениями, рецензировать, быстро актуализировать и редактировать. Кроме того, этот информационный ресурс позволит сохранить опыт преподавания гистологии, эмбриологии, цитологии в виде фондовых лекций, открытых

практических занятий и записей мастер-классов ведущих педагогов-гистологов.

Следующая проблема в обучении знаниям по гистологии, эмбриологии и цитологии, как очень объемной дисциплины — это проблема сохранения и репрезентации знаний в памяти студентов. Проблема репрезентации знаний должна решаться подбором методик обучения, адекватных для быстрой и правильной репрезентации знаний по гистологии, эмбриологии и цитологии в долговременной памяти студентов. При подборе методов обучения необходимо исходить из специфики научных знаний, т.е. наглядно-образных представлений о строении. Методики обучения должны формировать представления у студентов о трехмерном строении изучаемых объектов, обеспечить необходимый способ когнитивной обработки информации, дополнять друг друга и управлять наслаиванием семантической информации на её наглядно-образную форму. Особое внимание необходимо уделить методикам обучения, обеспечивающим вербальное перекодирование научных понятий и преобразование учебной информации, содержащейся в памяти и в ту форму, которая отражает реальную действительность и будет объектом их будущей медицинской деятельности. Учебный процесс должен быть основан с учетом особенностей индивидуального когнитивного стиля студентов, т.е. обеспечивать индивидуальный подход к их учебной деятельности [3, 4].

Использование разнообразных видов учебной деятельности, включая проведение предметной олимпиады, способствует развитию у студентов интереса к будущей специальности, овладению логикой и культурой мышления, готовностью к анализу медицинской информации, восприятию инноваций, формируют способность к самосовершенствованию, самореализации, личностной и предметной рефлексии [3, 4, 5].

Следующим направлением оптимизации образовательного процесса по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» является совершенствование профориентированной цифровой образовательной

среды. Эта среда позволяет оптимизировать воспитательную, учебно-исследовательскую и научно-исследовательскую работу студентов, способствовать развитию наставничества, управление самостоятельной работой, кураторства. Развитие цифровой образовательной среды необходимо осуществлять в направлении постепенного её перехода в дистанционное образование [6].

Следующей важно проблемой подготовки студентов является качество их научно-исследовательской работы. Опыт работы нашей кафедры показывает, что при руководстве НИРС у преподавателей имеется больше возможностей для реализации индивидуального подхода к студентам, поскольку НИРС осуществляется либо индивидуально, либо малыми группами. Сильные стороны педагогического воздействия в ходе руководства НИРС также очевидны и позволяют увеличить количество студентов осваивающих навыки изготовления микропрепаратов, макропрепаратов, владеющих навыками работы на слайдсканерах, владеющих современными средствами визуализации и анализа получаемых изображений с помощью компьютерных программ, имеющих опыт написания статей и выступлений на научно-практических конференциях, приобретают более глубокие знания универсальных и профессиональных компетенций [3, 5].

В настоящее время возросли требования к качеству подготовки специалиста высшей школы, увеличился спрос на индивидуальное образование. Поэтому, очень важным моментом в подготовке специалистов является объективная многокомпонентная оценка деятельности студента, для того чтобы оптимизировать учебный процесс, найти новые методы и средства активизации познавательной деятельности, которая определяется особенностями личности зависит от уровня личностной заинтересованности и мотивации. Росту мотивации в обучении и, в частности, в самостоятельной работе способствует рейтинговая система оценки деятельности обучаемого. Она позволяет учесть не только работу по обязательной программе, но и дополнительную, связанную с самостоятельной деятельностью.

Для реализации учебного процесса с высокой амплитудой дидактического резонанса [7, 8] необходим анализ мнения студентов относительно их ожиданий, трудностей, интереса, мотивации при изучении дисциплины, а также их представлений о важности курса для будущей профессиональной деятельности [1, 2].

Современная концепция преподавания гистологии, эмбриологии, цитологии требует высокой квалификации педагогов, как ключевого звена системы образования. И здесь особого внимания, заслуживают курсы повышения квалификации преподавателей. От мастерства преподавателя зависит интерес студента к изучаемому предмету, его активность на занятиях, стремление к самостоятельному расширению и углублению знаний. Повышению профессионализма преподавателей-гистологов может помочь активизация системы подготовки через факультеты повышения квалификации. В последние годы на базе Курского государственного медицинского университета проводятся ежегодные курсы повышения квалификации педагогов морфологических дисциплин. Все занятия проводятся на платформе Zoom. Лекции читают ведущие ученые-морфологи страны, организаторы системы высшего медицинского образования. Это позволяет преподавателям морфологических дисциплин увидеть лучшие педагогические школы морфологических кафедр, организацию учебного процесса с учетом современной цифровизации образовательной среды, познакомиться с оснащением кафедр, послушать лекции авторитетных специалистов. Увидеть направления научных исследований на морфологических кафедрах медицинских вузов страны и стран бывшего СССР [8, 9].

Повышение квалификации необходимо для того, чтобы преподаватель мог создать условия для личностного и профессионального развития студентов-медиков, удовлетворения их потребностей в углублении и расширении знаний [9].

Заключение. Учебный процесс по гистологии, эмбриологии и цитологии является очень многогранным. Многие компоненты могут быть реализованы в моделях очного обучения в классе и «перевернутого

класса» в соответствии с современной классификацией моделей смешанного обучения Майкла Хорни. Решение обозначенных в работе проблем позволит обеспечивать фундаментальную естественно-научную подготовку будущих врачей, способных обеспечить персонафицированную медицину будущего и способных вести передовые научные исследования.

Список литературы

1. Иванов А.В., Радионов С.Н., Прусаченко А.В., Никишина Н.А., Телегин А.А., Изотов В.М., Иванова А.П. Анализ предпочтений студентов-медиков и практикующих врачей в части способов получения учебной информации в период изучения ими в медвузе дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» // Материалы научно-практической конференции посвященный 100-летию ВГМУ им. Н.Н. Бурденко «Морфология – науке и практической медицине». 2018. С. 100-106. Ivanov A.V., Radionov S.N., Prusachenko A.V., Nikishina N.A., Telegin A.A., Izotov V.M., Ivanova A.P. Analiz predpochtenii studentov-medikov i praktikuiushchikh vrachei v chasti sposobov polucheniia uchebnoĭ informatsii v period izucheniia imi v medvuze distsipliny «Gistologiya, émbriologiya, tsitologiya» // Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii posviashchennyi 100-letiiu VG MU im. N.N. Burdenko «Morfologiya – nauke i prakticheskoi meditsine». 2018. S. 100-106.

2. Никишина Н.А., Затолокина М.А., Мурадян В.А., Руляк О.А. Качество жизни студентов-медиков младших курсов // Материалы региональной научно-практической «Психология здоровья в образовательном процессе». Курск, КГМУ. 2021. С. 64-68. Nikishina N.A., Zatokina M.A., Muradian V.A., Ruliak O.A. Kachestvo zhizni studentov-medikov mladshikh kursov // Materialy regional'noi nauchno-prakticheskoi «Psikhologiya zdorov'ia v obrazovatel'nom protsesse». Kursk, KGMU. 2021. S. 64-68.

3. Иванов А.В. Новые образовательные технологии в учебном процессе кафедр гистологии и патологической анатомии российских и зарубежных медицинских вузов // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 84-й годовщине КГМУ «Подготовка медицинских кадров и цифровая образовательная среда».

Курск, КГМУ. 2019. С. 250-252. Ivanov A.V. Novye obrazovatel'nye tekhnologii v uchebnom protsesse kafedr gistologii i patologicheskoi anatomii rossiiskikh i zarubezhnykh meditsinskikh vuzov // Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posviashchennoi 84-i godovshchine KGMU «Podgotovka meditsinskikh kadrov i tsifrovaia obrazovatel'naia sreda». Kursk, KGMU. 2019. S. 250-252.

4. Никишина Н.А. Методические приёмы, повышающие эффективность учебных пособий по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 6. Nikishina N.A. Metodicheskie priemy, povyshaiushchie éffektivnost' uchebnykh posobii po distsipline «Gistologiya, émbriologiya, tsitologiya» // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2021. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31210> (дата обращения: 30.04.2022).

5. Иванов А.В. Практический опыт формирования учебной мотивации студентов лечебного факультета в лекционном курсе дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» // // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 84-й годовщине КГМУ «Подготовка медицинских кадров и цифровая образовательная среда». Курск, КГМУ. 2019. С. 252-254. Ivanov A.V. Prakticheskiy opyt formirovaniia uchebnoi motivatsii studentov lechebnogo fakul'teta v lektzionnom kurse distsipliny «Gistologiya, émbriologiya, tsitologiya» // // Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posviashchennoi 84-i godovshchine KGMU «Podgotovka meditsinskikh kadrov i tsifrovaia obrazovatel'naia sreda». Kursk, KGMU. 2019. S. 252-254.

6. Никишина Н.А. Опыт преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» в виртуальной образовательной среде в период локдауна, связанного с COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 1. Nikishina N.A. Opyt prepodavaniia distsipliny «Gistologiya, émbriologiya, tsitologiya» v virtual'noi obrazovatel'noi srede v period lokdauna, svyazannogo s COVID-19 // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2022. № 1. DOI 10.17513/spno.31354 URL: <https://science-education.ru/en/article/view?id=31354> (дата обращения: 30.04.2022).

7. Тихомирова Г.И., Ходырева Т.С. Учёт особенностей интеллектуального поведения и стилей кодирования информации в процессе обучения студентов медицинского вуза // Вестник удмуртского университета 2022. Т. 32, Вып. 1. С. 86-95. Tikhomirova G.I., KHodyreva T.S. Uchët osobennosteĭ intellektual'nogo povedeniia i stileĭ kodirovaniia informatsĭii v protsesse obucheniia studentov meditsinskogo vuza // Vestnik udmurtskogo universiteta 2022. T. 32, Vyp. 1. S. 86-95.

8. Игнатъева Е.Ю. Педагогическое управление в цифровой образовательной среде // Образовательные технологии. 2020. № 2. С. 57-65. Ignat'eva E.IU. Pedagogicheskoe upravlenie v tsifrovoi obrazovatel'noi srede // Obrazovatel'nye tekhnologii. 2020. № 2. S. 57-65.

9. Лазаренко В.А., Иванов А.В., Яшина И.Н., Кузнецова А.А. Опыт экспорта образовательного потенциала КГМУ при организации ФПК для преподавателей морфологических кафедр медицинских вузов России и ближнего зарубежья // Материалы международной научно-практической онлайн-конференции «Опыт и перспективы развития экспортного потенциала образовательных услуг в высшем образовании». Курск, 2021. С. 136-139. Lazarenko V.A., Ivanov A.V., IAshina I.N., Kuznetsova A.A. Opyt èksporta obrazovatel'nogo potentsiala KGMU pri organizatsĭii FPK dlia prepodavatelei morfologicheskikh kafedr meditsinskikh vuzov Rossii i blizhnego zarubezh'ia // Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi onlain-konferentsĭii «Opyt i perspektivy razvitiia èksportnogo potentsiala obrazovatel'nykh uslug v vysshem obrazovanii». Kursk, 2021. S. 136-139.

Митягова Анастасия А., Тятенкова Наталия Н. (Ярославль, Россия)

Возрастные изменения длины тела у школьниц 7-16 лет

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/19>

Адрес: Кафедра физиологии человека и животных, факультет биологии и экологии, Ярославский государственный университет им. П.Г.Демидова, Россия,

Электронная почта: Анастасия А. Митягова – mityagova@list.ru*;
Наталия Н. Тятенкова – tyat@bk.ru;

Аннотация: Цель исследования - изучить возрастные особенности показателей длины тела у девочек школьного возраста г. Ярославля.

Материал и методы: Обследовано 1989 девочек в возрасте от 7 до 16 лет, обучающихся в средних образовательных учреждениях г.Ярославля. Длину тела регистрировали по унифицированной методике, оценку проводили с использованием центильных таблиц. Рассчитывали интенсивность ростовых процессов. Результаты исследования сравнивали с региональными, общероссийскими и международными нормативами. Данные представлены в виде параметрических (Me - медиана, m – ошибка средней, σ – стандартное отклонение) и непараметрических (3, 25, 50, 75, 97 центили) параметров.

Результаты. Статистически значимое увеличение длины тела у девочек в смежных возрастных группах отмечается в возрасте 9-10 лет. Прирост длины тела за этот период составил 6,6%. Современные ярославские девочки выше своих сверстниц, обследованных в 70-е годы 20 века в возрасте 7-12 и 14-15 лет, в возрасте 7-12 и 16 лет в сравнении с данными конца 20 века. Показатели длины тела у ярославских школьниц во всех возрастных группах на 1-3 см выше по сравнению с данными обследования девочек из других регионов России и приводимыми ВОЗ. Индивидуальная оценка показала, что у 53,5% школьниц длина тела оценивалась как средняя. Наибольшая частота встречаемости девочек с

очень низкой длиной тела отмечена в 13 лет (8,3%), с очень высокой – в 10 лет (13,8%).

Заключение. Современные девочки, проживающие в г. Ярославле, имеют достоверно более высокие показатели длины тела по сравнению со сверстницами предыдущих поколений. Длина тела и темпы изменения длины тела ярославских девочек 7-16 лет выше по сравнению с общероссийскими данными и данными ВОЗ. Максимальное увеличение длины тела у ярославских школьниц отмечено в более ранние сроки и приходится на период 9-10 лет.

Ключевые слова: школьницы, длина тела, интенсивность ростовых процессов.

Anastasia A. Mityagova, Natalia N. Tyatenkova (Yaroslavl, Russia)
Age-related changes in body length in schoolgirls 7-16 years

Address: Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology and Ecology, P.G. Demidov Yaroslavl State University, Russia,

E-mail: Anastasiya A. Mityagova – mityagova@list.ru*; Natalia N. Tyatenkova – tyat@bk.ru;

Abstract: The purpose of the study was to examine the age characteristics of body length parameters of school-age girls in Yaroslavl.

Methods: 1989 girls aged from 7 to 16 years old, studying in secondary educational institutions of Yaroslavl were examined. The body length was measured according to the unified methodology, and the assessment was carried out using centile tables. The intensity of growth processes was calculated. The results of the study were compared with regional, national and international standards. The data is presented in the form of parametric (Me - median, m – mean error, σ – standard deviation) and nonparametric (3, 25, 50, 75, 97 values) of parameters. **Results:** A statistically significant increase in

body length of girls in adjacent age groups is observed at the age of 9-10 years. The increase in body length during this period was 6.6%. Modern Yaroslavl girls are taller than their peers examined in the 70s of the 20th century at the ages of 7-12 and 14-15 years, at the ages of 7-12 and 16 years in comparison with the data of the end of the 20th century. Body length indicators of Yaroslavl schoolgirls in all age groups are 1-3 cm higher when compared with the indicators of girls from other regions of Russia and according to WHO data. An individual assessment of the body length of schoolgirls showed that 53.5% of the body length was estimated as average. The highest frequency of occurrence of girls with very low height was noticed at the age of 13 years (8.3%), with very high – at the age of 10 years (13.8%). **Conclusion:** Modern girls living in Yaroslavl have significantly higher body length indicators compared to their peers of previous generations. The body length and the rate of change in the body length of Yaroslavl girls aged 7-16 years is higher compared to the Russian national data and WHO data. The maximum increase in body length of Yaroslavl schoolgirls was noticed in earlier age along the age of 9-10 years.

Key words: schoolgirls, body length, intensity of growth processes.

Введение. Длина тела – это один из важнейших и наиболее жестко генетически детерминированных показателей физического развития, который интегрально отражает процесс продольного роста человека. В настоящее время, по данным ряда исследований, во многих регионах России отмечаются новые тенденции физического развития детского контингента, которые заключаются в увеличении длины и массы тела детей по сравнению с данными конца 20 века [1, 2].

Длина тела зависит не только от генетических, конституциональных особенностей организма, но и в значительной степени определяется факторами окружающей среды. Различия в размерах тела детей, проживающих на разных территориях, может достигать 3-4 см [3]. При этом длина тела детей проживающих в городах и сельской местности значимо отличается [4, 5].

В связи с этим существует необходимость оценки современных тенденций в изменениях показателей физического развития детей и подростков с учетом региональных особенностей.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении возрастных особенностей показателей длины тела у девочек школьного возраста г.Ярославля.

Материалы и методы. В ходе работы обследовано 1989 девочек 7-16 лет, обучающихся в средних образовательных учреждениях г.Ярославля. Антропометрические измерения школьниц проводили при наличии информированного согласия их законных представителей в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование прошло этическую экспертизу и одобрено Локальным этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» (заключение от 19.04.2022 г.). Вся выборка была поделена на 10 возрастных групп, с интервалом в 1 год. Длину тела (ДТ) регистрировали по унифицированной методике [6], а оценку показателя проводили с использованием центильных таблиц [7]. Интенсивность ростовых процессов (ИР) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИР}(\%) = (\text{ДТ}_2 - \text{ДТ}_1) : [0,5(\text{ДТ}_1 + \text{ДТ}_2)] \cdot 100$$

Результаты исследования сравнивали с региональными [8], общероссийскими [9] и международными [10] нормативами.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 6.0 с расчетом параметрических (Me - медиана, m – ошибка средней, σ – стандартное отклонение) и непараметрических (3, 25, 50, 75, 97 центили) параметров. Статистически значимые отличия в исследуемых группах получены с помощью U-теста Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ [11].

Результаты и их обсуждение. Результаты обследования школьниц 7-16 лет приведены в таблице 1. С возрастом длина школьниц 7-16 лет

закономерно увеличивалась. Статистически значимое изменение длины тела у девочек смежных возрастных групп отмечено в возрасте 9-10 лет ($p < 0,05$).

Таблица I

Центильное распределение длины тела (см) у девочек в зависимости от возраста

Возраст, лет/ Age, years	n	Центили/centile				
		3	25	50	75	97
7	88	115	120	123	128	134
8	200	119	127	131	135	143
9	124	127	132	135	139	146
10	123	132	139	143	149	165
11	167	137	145	149	154	165
12	327	135	146	152	159	165
13	300	139	152	159	162	169
14	283	145	156	161	164	171
15	69	147	158	162	165	173
16	78	152	160	164	168	176

Сопоставляя полученные результаты с общероссийскими данными [9] и приведенными ВОЗ [10], можно заключить, что длина тела Ярославских школьниц во всех возрастных группах выше на 1-3 см (рис.

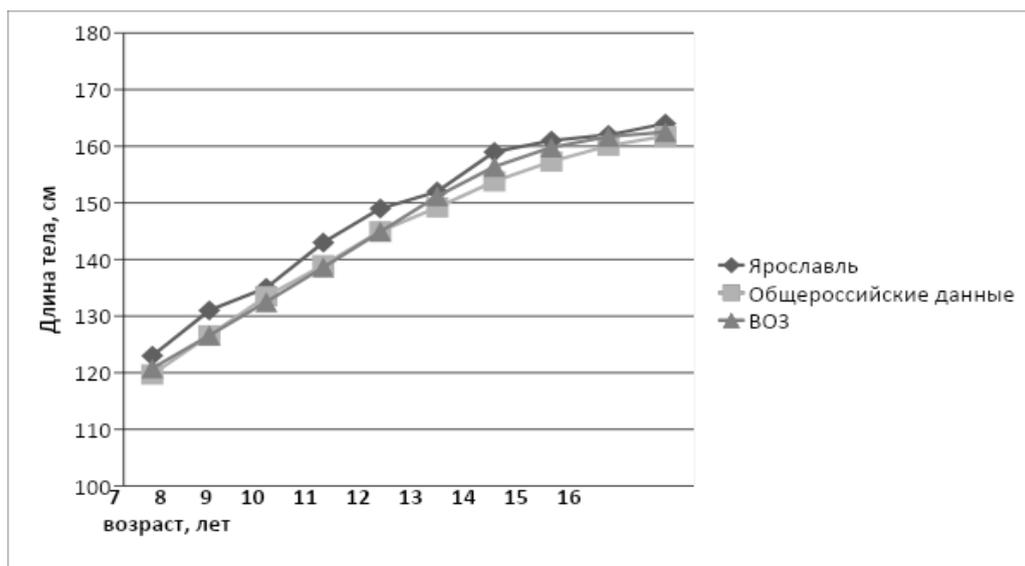


Рисунок 1. Показатели длины тела девочек 7-16 лет (Ме).

Согласно данным литературы, дети, проживающие в крупных городах, имеют большие размеры тела по сравнению со своими сверстниками из малых населенных пунктов [3]. Следовательно, урбанизацию можно рассматривать как один из значимых факторов, влияющих на физическое развитие детей и подростков. Длина тела детей и подростков может меняться не только в зависимости от размера населенного пункта, в котором они проживают, но и от характера и уровня антропогенной нагрузки. Известно, что умеренное загрязнение окружающей среды оказывает стимулирующий эффект на антропометрические параметры детей [12].

Показатели длины тела обследованных школьниц сравнивали с региональными нормативами, разработанными в 1971 и 1996 годах. Ретроспективный анализ позволил заключить, что современные ярославские школьницы выше своих сверстниц, обследованных в 70-е годы 20 столетия [8] в возрасте 7-12 и 14-15 лет ($p < 0,05$). Наибольшие различия отмечены у девочек в 10 и 11 лет (разница в длине тела составила 7,9 см и 6,7 см соответственно). Сопоставление длины тела у школьниц, обследованных в Ярославле в конце 20 века [8] и современных школьниц показало, что значимое превышение длины тела последних отмечено в 7-12 и 16 лет (рис. 2). В 14-15 лет длина тела у современных

школьниц ниже, чем у девочек, обследованных в конце 20 века. Результаты исследования согласуются с данными полученными в других регионах России [2], согласно которым в последнее время наблюдается положительный сдвиг в показателях длины тела у городских детей.

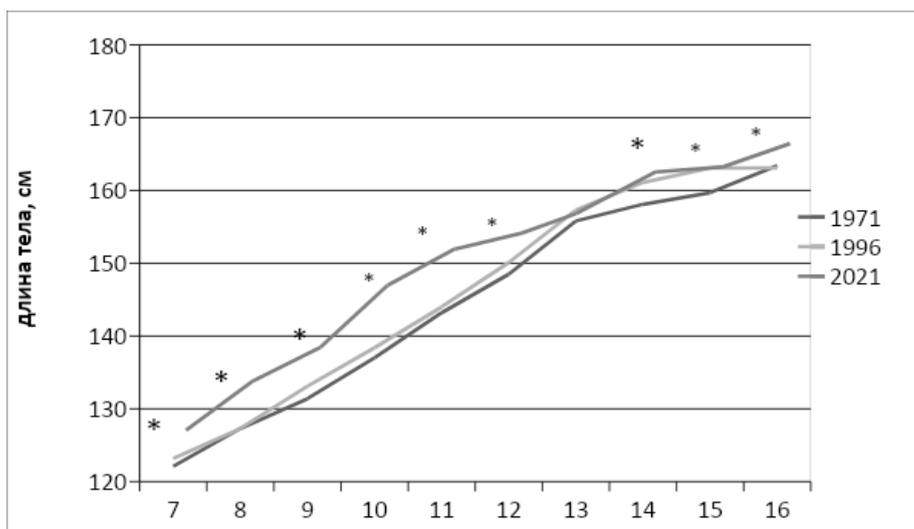


Рисунок 2. Ретроспективная динамика ростовых процессов у школьников 7-16 лет. * Достоверность различий при $p < 0,05$.

Темпы прироста длины тела у школьников 7-16 лет увеличивались неравномерно (рисунок 3).

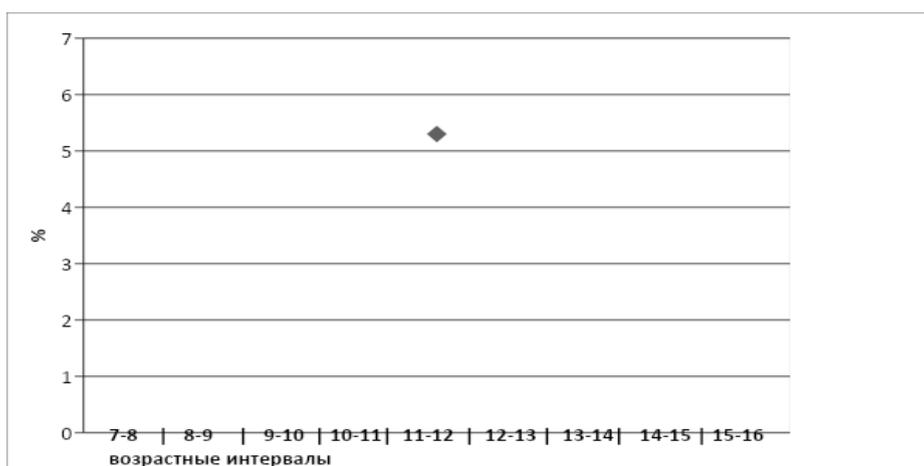


Рисунок 3. Темпы изменения длины тела у девочек 7-16 лет.

Оценка ростовых процессов показала, что наиболее интенсивный прирост длины тела у девочек отмечался в 9-10 лет, когда ДТ увеличилась на 6,6%. В этот возрастной период ежегодная прибавка ДТ у ярославских школьниц составила 9,3 см, что в 1,5-2,6 раза выше, чем у детей из других регионов [2, 9] и при сравнении с данными ВОЗ [10]. В дальнейшем отмечается снижение темпов прироста к 15 годам до 0,9% и незначительное увеличение до 2% к 16 годам.

Индивидуальная оценка длины тела школьниц показала, что не зависимо от возраста у 53,5% данный показатель оценивался как средний. В группу риска отнесены девочки с очень низкой (3,9% от общего числа обследованных) и очень высокой длиной тела (2,3%). При этом доля детей со средним ростом менялась в разных возрастных группах с 39,4% до 63,7% (таблица 2). Наибольшая частота встречаемости девочек с очень низким ростом отмечена в 13 лет (8,3%), с очень высоким – в 10 лет (13,8%). К 16 годам распределение школьниц по длине тела принимало нормальный характер, и доля лиц с крайними значениями длины тела не превышала 3 %.

Таблица II

Распределение школьниц по категориям длины тела

Возраст лет/ Age, years	Очень низкая	Низкая	Ниже среднего	Средняя	Выше среднего	Высокая	Очень высокая
	< P3	P3-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P97	>P97
7	0	9	19,4	54,5	10,3	5,7	1,1
8	2,5	6,5	8	51,0	17,5	10,0	4,5
9	0	2,4	12,1	63,7	10,5	11,3	0
10	0,8	2,4	6,5	47,2	18,7	10,6	13,8
11	0,6	1,8	8,4	55,6	13,2	13,2	7,2
12	4,9	5,2	22,0	39,4	19,3	9,2	0
13	8,3	6,3	12,4	49	15,7	7,0	1,3
14	5,3	9,6	11,3	61,8	8,1	3,2	0,7
15	4,7	10	13,7	62,2	5,4	4,0	0
16	1,3	10,3	14,1	58,9	7,7	6,4	1,3
7-16	3,9	6,6	13,2	53,5	12,9	7,6	2,3

Заключение. Современные девочки, проживающие в г. Ярославле, имеют достоверно более высокие показатели длины тела по сравнению со сверстницами предыдущих поколений. Длина тела и темпы изменения длины тела ярославских девочек 7-16 лет выше по сравнению с общероссийскими данными и данными ВОЗ. Максимальное увеличение длины тела у ярославских школьниц отмечено в более ранние сроки по сравнению с общероссийскими данными и приходится на период 9-10 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Кузмичев Ю.Г., Калюжный Е.А., Михайлова С.В., Богомолова Е.С., Лавров А.Н., Жулин Н.В. Динамика длины и массы тела сельских школьников Нижегородской области за период 1945-1968-2012 гг. // Морфология. – 2015. – Т. 147. – № 3. – С. 32-36. Kuzmichev Yu.G., Kalyuzhny`j E.A., Mixajlova S.V., Bogomolova E.S., Lavrov A.N., Zhulin N.V. Dinamika dliny` i massy` tela sel`skix shkol`nikov Nizhegorodskoj oblasti za period 1945-1968-2012 gg. – Morfologiya, 147(3): 32-36, 2015.
2. Морфофункциональное развитие современных школьников /Кучма В.Р. и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 352 с. Morfofunkcional'noe razvitie sovremennyh shkol'nikov /Kuchma V.R. i dr. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 352 p.
3. Максимова Т.М., Белов В.Б., Лушкина Н.П., Королькова Т.А., Гаенко О.Н., Барабанова Н.А., Тонкуров Т.В., Роговина А.Г. Состояние здоровья, условия жизни и медицинское обеспечение детей в России. – М.: ПЕР СЭ, 2008. – 367 с. Maksimova T.M., Belov V.B., Lushkina N.P., Korol'kova T.A., Gaenko O.N., Barabanova N.A., Tonkurov T.V., Rogovina A.G. Sostoyanie zdorov'ya, usloviya zhizni i medicinskoe obespechenie detej v Rossii. – M.: PER SE, 2008. – 367 p.
4. Блинков С.Н., Левушкин С.П. Исследование физического развития городских и сельских школьников 7-17 лет Ульяновской области

// Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2015. – № 4(122). – С. 22-29. Blinkov S.N., Levushkin S.P. Issledovanie fizicheskogo razvitiya gorodskix i sel'skix shkol'nikov 7-17 let Ul'yanovskoj oblasti. – Ucheny`e zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta, 4(122):22-29, 2015.

5. Гаврюшин М.Ю., Березин И.И., Сазонова О.В. Антропометрические особенности физического развития школьников современного мегаполиса // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97. – № 4. – С. 629-633. Gavryushin M.YU., Berezin I.I., Sazonova O.V. Antropometricheskie osobennosti fizicheskogo razvitiya shkol'nikov sovremennogo megapolisa. – Kazanskij medicinskij zhurnal, 97(4): 629-633, 2016.

6. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Скоблина Н.А. и др. Оценка физического развития детей и подростков в образовательных организациях: пособие для медицинских работников. М.: НЦЗД РАМН, 2014. – 40 с. Kuchma V.R., Suxareva L.M., Skoblina N.A. i dr. Ocenka fizicheskogo razvitiya detej i podrostkov v obrazovatel'ny`x organizacijax: posobie dlya medicinskix rabotnikov. M.: NCzZD RAMN, 2014. 40 p.

7. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка // Питер, 2007. – 260 с. YUr'ev V.V., Simahodskij A.S., Voronovich N.N., Homich M.M. Rost i razvitie rebenka. Piter, 2007. 260 p.

8. Нормативы основных антропометрических и функциональных показателей детей и подростков г. Ярославля. Методические рекомендации для врачей-педиатров / Под ред. Марушкова В. И. – Ярославль: Аверс Плюс, 2006. – 96 с. Normativy` osnovny`x antropometricheskix i funkcional'ny`x pokazatelej detej i podrostkov g. Yaroslavl'ya. Metodicheskie rekomendacii dlya vrachej-pediatrov / Pod red. Marushkova V. I. – Yaroslavl`: Avers Plyus, 2006. 96 p.

9. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С.Г. Руднев, Н.П. Соболева, С.А. Стерликов, Д.В. Николаев, О.А. Старунова, С.П. Черных, Т.А. Ерюкова, В.А. Колесников, О.А. Мельниченко, Е.Г. Пономарёва. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 493 с. Bioimpedansnoe

issledovanie sostava tela naseleniya Rossii / S.G. Rudnev, N.P. Soboleva, S.A. Sterlikov, D.V. Nikolaev, O.A. Starunova, S.P. Chernyh, T.A. Eryukova, V.A. Kolesnikov, O.A. Mel'nichenko, E.G. Ponomaryova. M.: RIO CNIIOIZ, 2014. 493 p.

10. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents // Bull. World Health Organ. 2007, 85 (9). P. 660-667.

11. Гржибовский А.М. Анализ количественных данных для двух независимых групп // Экология человека. – 2008. – № 2. – С. 54–61. Grzhibovskij A.M. Analiz kolichestvennyh dannyh dlya dvuh nezavisimyh grupp. – Ekologiya cheloveka, 2: 54-61, 2008.

12. Лыков И.Н., Шестакова Г.А., Клименко Е.А. Оценка воздействия загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на физическое развитие и состояние функциональных систем организма подростков // Экология человека. – 2006. – № 4. – С. 10-15. Lykov I.N., SHestakova G.A., Klimenko E.A. Ocenka vozdejstviya zagryazneniya okruzhayushchej sredy tyazhelymi metallami na fizicheskoe razvitie i sostoyanie funkcional'nyh sistem organizma podrostkov. – Ekologiya cheloveka, 4: 10-15, 2006.

Михалкина Марина В. (Екатеринбург, Россия)

**Деятельность В.Ф. Войно-Ясенецкого (Святого Луки) как
земского врача, хирурга и морфолога в Курской губернии**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/20>

Адрес: кафедра анатомии человека , Уральский государственный
медицинский университет , г. Екатеринбург , Российская Федерация

Электронная почта: marina_mixalkina@mail.ru

Аннотация: 27 апреля 2022 года исполнилось 145 лет со дня рождения, а 11 июня 2021 года минуло 60 лет со дня смерти знаменитого хирурга и деятеля Русской Православной Церкви (РПЦ) Валентина Феликсовича Войно-Ясенецкого (Святого Луки). Достаточно короткий, но очень насыщенный период его жизни (ноябрь 1905 г. – начало 1908 г.) связан с Курской губернией (нынешней Курской областью), древнейшим историко-культурным центром русской земли. Самому городу Курску в 2032 году исполнится 1000 лет, но в Курске В.Ф. Войно-Ясенецкий бывал лишь наездами, по делам, а жил со своей семьей и работал он сначала в селе Верхний Любаж Фатежского уезда, затем в самом городе Фатеже. Память о своем пребывании в Курской губернии Валентин Феликсович оставил большую и светлую, куряне его хорошо знают и чтят, достаточно сказать, что 23 сентября 2021 г. перед зданием Анатомического театра Курского государственного медицинского университета был торжественно открыт бюст Святителя Луки. Данное историческое исследование было предпринято в связи с юбилейными датами В.Ф. Войно-Ясенецкого, причиной интереса авторов именно к курскому периоду жизни Святителя явилось осознание ими важности и плодотворности этого периода в его судьбе. С учетом тематики конференции и того, что она посвящена году фундаментальных наук, в статье освещен вклад В.Ф. Войно-Ясенецкого в анатомию, патоморфологию и онкологию. Обращение к биографии этого человека очень актуально в свете текущих политических событий, потому что он является ярким олицетворением духовной близости и родства

русского и украинского народов, был при жизни неумолимым миротворцем и борцом с фашизмом во всех его проявлениях. Статья направляется организаторам конференции в преддверии дня поминаения Святого Луки 11 июня, определенного Русской Православной Церковью.

Ключевые слова: В.Ф. Войно-Ясенецкий, Курская губерния, город Фатеж, село Верхний Любаж.

Mikhalkina M.V. (Ekaterinburg)

Activity of V.F. Voino-Yasenetsky (St. Luke) as a district doctor, surgeon and morphologist in Kursk province

Abstract: April 27, 2022, marks the 145th anniversary of his birth, and June 11, 2021, marks 60 years since the death of the famous surgeon and figure of the Russian Orthodox Church (ROC) Valentin Feliksovich Voyno-Yasenetsky (Saint Luke). Rather short, but very rich period of his life (November 1905 - early 1908) is associated with the Kursk Province (now Kursk region), the most ancient historical and cultural centre of the Russian land. The very city of Kursk in 2032 will be 1000 years old, but in Kursk V.F.Vojno-Jasenetsky was visiting only occasionally, on business, and lived with his family and worked first in the village of Verhniy Lubazh Fatezhsky district, then in the city of Fatezh itself. Memory of his stay in Kursk Province Valentin Feliksovich left great and bright, people of Kursk know and honor him well, suffice it to say that on September 23, 2021 in front of the Anatomic Theatre of Kursk State Medical University was inaugurated bust of St. Luke. This historical study was undertaken in connection with the anniversary dates of V.F. Vojno-Jasenetsky. The reason of interest of the authors to the Kursk period of life of St. Luke was their realization of importance and fruitfulness of that period in his fate. Taking into account the theme of the conference and the fact that it is devoted to the year of the basic sciences, the article highlights the contribution of V.F. Vojno-Jasenetsky in anatomy, pathomorphology and oncology. Referring to the biography of this man is very relevant in the light of current political events,

because he is the embodiment of spiritual closeness and kinship of the Russian and Ukrainian peoples, was a tireless peacemaker and fighter against fascism in all its manifestations. Article sent to the organizers of the conference in anticipation of the Memorial Day St. Luke June 11, defined by the Russian Orthodox Church.

Keywords: V.F. Vojno-Jasenetsky, Kursk Province, town of Fatezh, Verkhny Lyubazh village.

Введение. Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий был одной из выдающихся личностей сложного и противоречивого XX века в России. Это утверждение относится в том числе и к курскому периоду его биографии. Живя и работая в Курской губернии, он еще не был служителем РПЦ (Русской Православной Церкви), но уже проявил себя как незаурядный хирург, причем очень активно оперировал онкопатологию и, прекрасно владея знаниями во всех областях анатомии и гистологии, проводил самостоятельные патоморфологические исследования.

Целью настоящей работы было проанализировать деятельность В.Ф. Войно-Ясенецкого в Курской губернии, оценить ее результаты и уточнить вклад Валентина Феликсовича в развитие хирургии, а также морфологии, патоморфологии и онкопатологии в России на тот период.

Материалы и методы. Работа с литературными источниками.

Результаты и их обсуждение. Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий родился 14/27 апреля 1877 г. в Крыму, в Керчи, в семье провизора [1]. Отец Валентина, Феликс Станиславович, был потомком древнего, известного с XV века, но крайне обедневшего дворянского рода. Он только два года владел собственной аптекой затем, будучи очень доверчивым, быстро разорился и до старости служил в государственном Управлении железных дорог. В 1889 г. семья Войно-Ясенецких переехала сначала в Кишинев, а затем в Киев, где, окончив гимназию и художественную школу, Валентин после некоторых колебаний поступил в 1898 г. на медицинский факультет Императорского Киевского

университета им. Святого равноапостольного князя Владимира. Колебания его были связаны с тем, что у юноши имел место яркий талант живописца и он мечтал о Санкт-Петербургской Академии Художеств, но преодолел свое влечение к изобразительному искусству, потому что решил, что он не вправе заниматься тем, что ему нравится, а должен служить людям, облегчая их страдания. В 1903 г. Валентин Феликсович успешно окончил медицинский факультет университета в Киеве, планируя стать земским врачом. Впоследствии он подчеркивал: «Я изучал медицину с исключительной целью быть всю жизнь деревенским, мужицким врачом, помогать бедным людям» [2]. Однако 26 января (8 февраля по новому стилю) 1904 г. началась Русско-Японская война, и молодой врач в составе медицинского отряда Киевского Красного Креста выехал в Забайкалье, в Читу. Здесь впервые проявился его талант хирурга. Он смело брался за сложные операции, которые выполнял безупречно. В Чите произошло важное событие в личной жизни Валентина Феликсовича: в 1904 г. в Чите он женился на сестре милосердия Анне Васильевне Ланской, дочери управляющего помещьем на Украине. 5 сентября 1905 г. закончилась война с Японией, но еще до ее окончания молодожены Войно-Ясенецкие уехали из Читы, приняв приглашение одного из спасенных Валентином Феликсовичем раненых офицеров погостить у него на родине, в Симбирске. Валентину Феликсовичу и Анне Васильевне предстояло решать вопрос о месте дальнейшей работы и проживания. Еще будучи студентом, Войно-Ясенецкий мечтал стать земским врачом, лечить простой народ. Желание мужа поддержала верующая супруга. Земское самоуправление к 1905 году было в 35 губерниях Российской Империи, там же действовали земские больницы. Как выбрать губернию и земство? Валентин решил ехать туда, где народ жил особенно плохо. А плохо народу было в Симбирской, Курской, Саратовской и Черниговской губерниях [3]. Именно там в 1905-1917 годах работал доктор Войно-Ясенецкий.

С февраля по ноябрь 1905 г. Валентин Феликсович служил земским врачом больницы в уездном городе Ардатове Симбирской губернии

Ардатовская больница по меркам тех лет относилась к разряду средних. Она состояла из амбулатории и стационара на 35 коек. Объем работы был громадным, квалифицированный персонал кроме самого Валентина Феликсовича практически отсутствовал. Непродолжительность работы в Ардатове биографы В.Ф. Войно-Ясенецкого объясняют непосильной нагрузкой и неудовлетворенностью от работы с персоналом земской больницы. Сам Валентин Феликсович вспоминал, что он решил перейти на работу в маленькую больницу и нашел такую в селе Верхний Любаж Фатежского уезда Курской губернии. И в ноябре 1905 г. Войно-Ясенецкие переехали в деревню Верхний Любаж, где Валентин Феликсович стал заведовать «маленькой участковой больницей на 10 коек» [2]. Так начался курский период его жизни.

Сохранились данные отчета Управления Главного врачебного инспектора Российской Империи о том, что в период 1902-1906 гг. в результате заболеваний оспой, корью, скарлатиной, коклюшем, брюшным и сыпным тифом, дизентерией в России умерло 10 150 851 человек, что на врачебно-санитарное обеспечение одного жителя Империи тратилось в год всего 60 копеек [4]. То есть состояние медицинской службы в целом по стране на тот период было плачевным. Что же касается деятельности В.Ф. Войно-Ясенецкого, то, хотя в литературе приходится встречать сетования на отсутствие специальных исследований, посвященных работе Валентина Феликсовича земским врачом в Курской губернии [5], автор данной статьи может позволить себе не согласиться с подобным утверждением. Во-первых, есть обстоятельная статья С.П. Логинова, посвященная именно курскому периоду в жизни В.Ф. Войно-Ясенецкого [5]; во-вторых, об этом отрезке жизни святителя подробно писал его известный биограф В.А. Лисичкин. Владимир Александрович Лисичкин обычно представляется как внучатый племянник В.Ф. Войно-Ясенецкого, хотя кровного родства со святителем у него нет, он является сыном сестры жены младшего сына Валентина Феликсовича – Валентина Валентиновича Войно-Ясенецкого. Сам Владимир Александрович, родившийся 3 октября 1941 г., – это известный ученый, государственный

деятель, кандидат философских и доктор экономических наук, профессор, действительный член четырех Российских и пяти Международных академий наук, педагог с 30-летним стажем [3]. Он первый и пока единственный из родственников владыки Луки, кто публикует о нем книги. Как депутат Государственной Думы РФ , Владимир Александрович в свое время получил доступ в ГАКО (Государственный Архив Курской области) , где ознакомился с журналами протоколов заседаний Фатежского санитарного совета за 1905-1908 годы , со всеми номерами «Врачебно-санитарной хроники Курской губернии» за эти же годы , зафиксировал все сведения о работе врача В.Ф. Войно-Ясенецкого , все его выступления на заседаниях Фатежского санитарного совета и представил это читателям в главе «Любазско-Фатежский период» своей книги «Лука , врач возлюбленный» [3] .

Что же представлял собой Фатежский уезд Курской губернии в 1905 году. Этот уезд, занимавший территорию площадью 2268 квадратных верст и имевший 117 663 жителя, делился на 5 медицинских участков. При анализе данных Курского земства обнаруживается, что на один медицинский участок приходилось в среднем 20-25 тысяч жителей и до 30 населенных пунктов с радиусом их расположения до 25 верст от амбулатории [5]. Интересным представляется такой факт, что одним из главных направлений деятельности Курского земства была организация бесплатной лекарственной помощи населению. В Курской губернии земская аптечная сеть обеспечивала бесплатными лекарствами всех больных, обратившихся за медицинской помощью в земские лечебные заведения. Причем земство ежегодно увеличивало ассигнования на бесплатные лекарства [6]. В те годы земства вообще занимались всеми насущными проблемами жизни простых людей, а санитарные советы решали все вопросы по оздоровлению населения. В.Ф. Войно-Ясенецкий ежемесячно приезжал на заседания Фатежского санитарного совета и принимал участие в обсуждении целого ряда назревших вопросов: возвращения с воинской службы земских врачей, постройки заразных барачков в сельских больницах, посещения школ врачами. Ему также

поручили организацию ясель в населенных пунктах на его участке. На заседании Фатежского санитарного совета 11 апреля 1906 г. Валентин Феликсович выступил и с волнением рассказал о следующем должностном нарушении: «... староста деревни Бреховой по приезде фельдшера для оспопрививания заявил ему о нежелании населения прививать оспу. Позже выяснилось, что староста не объявил населению о приезде фельдшера, население же прививать оспу желает, и вскоре появились случаи заболевания оспою. Было постановлено рекомендовать врачу Ясенецкому-Войно В.Ф. отнестись к земскому начальнику» [3].

После заседаний санитарного совета Валентин Феликсович возвращался домой только к вечеру и сразу же ехал в больницу, где продолжал принимать больных и оперировать. Жизнь его нисколько не стала легче от перехода в больницу меньшую, чем Ардатовская. Сам Валентин Феликсович так вспоминал впоследствии об этом беспокойном времени: «Я решил перейти на работу в маленькую больницу и нашел такую в селе Верхний Любаж Фатежского уезда Курской губернии. Однако и там было не легче, ибо в маленькой участковой больнице на 10 коек я стал широко оперировать и скоро приобрел такую славу, что ко мне пошли больные со всех сторон, и из других уездов Курской губернии, и из соседней Орловской» [2].

В своей знаменитой книге «Очерки гнойной хирургии» Валентин Феликсович описывал интересный случай из своего курского периода, заключающийся в том, что он сделал глазную операцию «крестьянину 35 лет, который обратился в Любажскую земскую больницу с жалобой на неловкость в глазу. Месяц назад при работе в лесу он почувствовал внезапную боль в глазу, по-видимому, от ушиба. Два врача, к которым больной обращался ранее, назначили ему примочки. Вывернув распухшее верхнее веко, я увидел в верхнем своде конъюнктивального мешка кончик деревянного сучка, вонзившегося в глазницу непосредственно над глазным яблоком. Иностранное тело было без труда извлечено и оказалось куском дерева длиной в 3 см и толщиной почти в 1 см. Гноя вышло лишь 2-3 капли, и ранка быстро зажила» [7].

Слава об успешных глазных операциях хирурга Войно-Ясенецкого вскоре далеко разнеслась за пределы Курской губернии. Широко распространенная трахома лишала зрения тысячи людей, а Валентин Феликсович возвращал им возможность видеть. В Автобиографии В.Ф. Войно-Ясенецкий рассказывал: «Вспоминаю курьезный случай, когда молодой нищий, слепой с раннего детства, прозрел после операции. Месяца через два он собрал множество слепых со всей округи, и все они длинной вереницей пришли ко мне, ведя друг друга за палки и чая исцеления» [2] .

Больных становилось все больше, а очередь в амбулаторию – все длиннее. Когда количество ежедневных приемов намного перевалило за 100, Валентин Феликсович выступил на очередном санитарном совете, что было зафиксировано в журнале протоколов следующим образом: «Врач Войно-Ясенецкий просил указаний со стороны санитарного совета, как вести ему прием больных при большом их наплыве, когда прием занимает у него целый день и нет возможности выезжать к больным на дом. По мнению врача, необходимо приглашение третьего фельдшера и ограничение приема до 60 человек в день. Санитарный совет согласился на такое ограничение, но постановил, что оно должно, прежде всего, распространяться на иногороднее население и что тяжелые больные не должны подвергаться ограничению. Кроме того, постановлено пригласить на третий участок третьего школьного фельдшера и нанять второго служителя (мальчика)» [3].

Можно представить себе, с каким самопожертвованием трудился молодой врач, чтобы принять более 100 больных в день, включая ежедневные операции, которые приходилось делать на амбулаторных приемах. Это была непрерывная, адская, изнурительная работа. Кроме врачебных обязанностей, земский доктор должен был курировать сельские школы для осмотра детей, выявлять возможные эпидемические очаги, организовывать прививки и т.д. Несмотря на крайние перегрузки, Валентин Феликсович находил время, чтобы вести истории болезней. Ему, как единственному хирургу в больнице, приходилось делать самые

разнообразные операции: полостные, нейрохирургические, травматологические, челюстно-лицевые, онкологические. Много внимания талантливый врач уделял гнойной хирургии, причем он тогда уже понимал, как мало знаний о данной области рукодействия давалось на тот период в университетах. Валентин Феликсович поставил своей задачей глубокое самостоятельное изучение диагностики и терапии гнойных заболеваний. Он еще далек был от конкретного замысла своего великого труда, будущих «Очерков гнойной хирургии», но уже осознавал, что будет серьезно заниматься этой проблемой. Валентин Феликсович выполнял много гинекологических операций, причем если ему приходилось удалять какие-либо опухолевидные образования, он обязательно производил их гистологическое исследование. Для сельской больницы он сам покупал микроскопы и микротомы, сам делал срезы и окрашивал гистологические препараты, сам их микроскопировал и составлял заключения. Еще будучи студентом, Валентин Феликсович проявлял большой интерес к анатомии. Изучая кости, он рисовал и дома лепил их из глины, а своим искусным препарированием трупов удивлял товарищей и преподавателей. Сам доктор так вспоминал о своем студенчестве на закате жизни: «На третьем курсе я страстно увлекся изучением операций на трупах. Произошла интересная эволюция моих способностей: умение весьма тонко рисовать и моя любовь к форме перешли в любовь к анатомии и тонкую художественную работу при анатомической препаровке и при операциях на трупах. Из неудавшегося художника я стал художником в анатомии и хирургии» [2] .

Последнее архивное упоминание фамилии врача Войно-Ясенецкого встретилось в журнале протоколов заседаний Фатежской уездной санитарно-исполнительной комиссии 29 октября 1907 года. На этом заседании обсуждались вопросы борьбы с эпидемиями чумы и холеры. Сам Валентин Феликсович так подвел итог своей тяжелой работы в Верхнелюбазжской больнице: «Чрезмерная слава сделала мое положение в Любаже невыносимым. Мне приходилось принимать амбулаторных больных приезжавших во множестве, и оперировать в больнице с 9 часов

утра до вечера, разъезжать по довольно большому участку и по ночам исследовать под микроскопом вырезанное при операции, делать рисунки микроскопических препаратов для своих статей, а скоро не стало хватать для огромной работы и моих молодых сил» [2]. В Любавско-Фатежский период своей жизни, с октября 1905 г. по январь 1908 г., хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий выполнил более 1500 сложнейших операций, обобщил редкие хирургические случаи и опубликовал первые две свои научные статьи: «Элефантиаз лица, плексиформная неврома» и «Ретроградное ущемление при грыже кишечной петли».

В 1907 г. Валентин Феликсович был переведен в уездный город Фатеж Курской губернии, где он приступил к заведованию хирургическим отделением Фатежской больницы, по тем временам достаточно большой, со стационаром на 60 коек, и отделением хирургии, занимавшим половину больницы. Но председатель Фатежской земской управы Батезатул внезапно уволил Валентина Феликсовича за то, что он не отправился немедленно, оставив все дела, к заболевшему исправнику. Однако в базарный день один из вылеченных Войно-Ясенецким слепых влез на бочку, произнес зажигательную речь по поводу увольнения доктора, и под его предводительством толпа народа пошла громить земскую управу, здание которой находилось на базарной площади. Там был только один член управы, от страха залезший под стол, но Валентину Феликсовичу в результате пришлось как можно скорее покинуть Фатеж. Так из Курской губернии супруги Войно-Ясенецкие в начале 1908 г. переехали на Украину, в город Золотоношу, где Валентину Феликсовичу предложили должность амбулаторного врача. Семья прожила в Золотоноше около полугода у родных супруги доктора Анны Васильевны, а в конце августа 1908 г. Валентин Феликсович уехал в Москву для поступления в экстернатуру при Московской хирургической клинике известного профессора П.И. Дьяконова. Так завершился Курский период его жизни.

Нельзя не отметить, что во время своего пребывания на Курской земле Валентин Феликсович с супругой Анной Васильевной посетили один из крупнейших духовных центров православной России – Глинскую

Рождество-Богородицкую коренную общежительную пустынь. При посещении Глинской пустыни доктор Войно-Ясенецкий имел длительную беседу с настоятелем монастыря игуменом Исаией. Настоятель показал Валентину Феликсовичу монастырскую больницу, аптеку с запасом медикаментов и хирургических инструментов, мастерские монастыря.

Жизнь на Курской земле для Валентина Феликсовича и Анны Васильевны Войно-Ясенецких была отмечена также появлением на свет их первенца Миши, который впоследствии стал известным профессором-патологоанатомом. Михаил Валентинович Войно-Ясенецкий родился 26 февраля 1907 г. в селе Верхний Любаз Фатежского уезда Курской губернии. После окончания в 1931 г. Ташкентского медицинского института он работал врачом-патологоанатомом в Таджикистане, заведовал кафедрами патологической анатомии сначала медицинского института в городе Душанбе, затем Львовского медицинского института. В 1946 г. Михаил Валентинович защитил докторскую диссертацию, в 1947 г. получил ученое звание профессора. В 1957 г. по приглашению академика Н.Н. Аничкова Михаил Валентинович переехал в Ленинград и заведовал отделом патологической анатомии НИИ ЭМ АМН СССР (Научно-исследовательского института экспериментальной медицины Академии Медицинских Наук СССР). Михаил Валентинович считался крупным специалистом в области патоморфологии тропических заболеваний. Умер он в 1993 г. в возрасте 86 лет. К сожалению, точная дата, место, первоначальная причина смерти и место захоронения Михаила Валентиновича до сих пор остаются неизвестными [8]. Профессором-патологоанатомом был и младший из 4-х детей Валентина Феликсовича – Валентин Валентинович Войно-Ясенецкий (1913-1992 гг.).

Выводы. Несмотря на то, что Курский период жизни В.Ф. Войно-Ясенецкого был непродолжительным, он оказался очень важным и продуктивным. Именно в период работы в Курской губернии Валентин Феликсович сформировался как земский врач, усовершенствовал мастерство хирурга, углубил и расширил морфологические знания, которые широко использовал в своей повседневной работе. Именно в

Верхнем Любаже Валентин Феликсович сделал первую самостоятельную операцию трахеотомии, проходившую, как он сам отмечал, «в совершенно исключительных условиях» [2]. Именно в период его работы в Верхнем Любаже вышло первое издание книги известного немецкого хирурга Генриха Брауна «Местная анестезия, ее научное обоснование и практические применения». Описанный в книге метод, который мы сейчас называем проводниковой анестезией, вызвал большой интерес у Валентина Феликсовича и желание дальше продолжать его разработку, что он и осуществил позднее в ходе работы над своей докторской диссертацией. В Верхнем Любаже были написаны две первые научные статьи Валентина Феликсовича, опубликованные в престижных медицинских журналах того времени. Посещение святых мест Курской земли укрепило будущего православного архиепископа в его вере.

Как уже было сказано выше, куряне помнят и чтят святителя Луку, бережно хранят память о нем. На территории современной Курской области есть несколько храмов в честь святителя, в городе Фатеже его имя носят женский монастырь и районная больница [5]. В Курском государственном университете работает научно-образовательная теологическая ассоциация «Научно-исследовательский центр изучения наследия и издания трудов архиепископа Луки (Войно-Ясенецкого). 23 сентября 2021 г. перед зданием Анатомического театра Курского государственного медицинского университета был открыт бюст святителя Луки. Память о великом враче и православном подвижнике неугасима как на территории Курской области, так и во всей России, а также за ее пределами.

Список литературы

1. Безмездный целитель святитель Лука (Войно-Ясенецкий). Житие. Чудеса. Письма. /Сост. архимандрит Нектарий (Антонополос), пер. с греч. Н.Г. Николау // Московская обл. г. Сергиев Посад, Свято-Троицкая Сергеева Лавра: Патриарший издательско-полиграфический центр. – 2014. – 128 с., ил. The free healer St. Luke (Voino-Yasenetsky). Life. Wonders. Letters. /Comp. Archimandrite Nectarius (Antonopoulos), translated

from Greek by N.G. Nikolaou // Moscow region , Sergiev Posad , Holy Trinity Sergiev Lavra : Patriarchal Publishing and Printing Center . - 2014 . – 128 p . , ill.

2. Святитель Лука Крымский (Войно-Ясенецкий) . Я полюбил страдание : Автобиография / Святитель Лука (Войно-Ясенецкий) , архиепископ Симферопольский и Крымский . – Москва : Сибирская Благовонница . – 2015 . – 151 , [9] с. St. Luke of the Crimea (Voino-Yasenetsky). I fell in love with suffering : Autobiography / St. Luke (Voino-Yasenetsky) , Archbishop of Simferopol and Crimea. – Moscow : Siberian Blagovonnitsa . – 2015 . – 151 , [9] p .

3. Лисичкин В.А. Лука , врач возлюбленный / 2-е изд. – Москва : Издательство Московской Патриархии Русской Православной Церкви . – 2013 . – 456 с. Lisichkin V.A. Luka , the beloved doctor / 2nd ed. – Moscow : Publishing House of the Moscow Patriarchate of the Russian Orthodox Church. - 2013 . – 456 p .

4. Егорышева И.В. , Морозов А.В. Реформа здравоохранения в Российской Империи , попытки переустройства управления врачебно-санитарной частью (1886-1916) . Медицинский вестник Северного Кавказа . 2019 ; 14(4) : 718-722 . DOI – [https://doi.org / 10 . 14300 / mnnc . 2019 . 14179](https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14179) . Егорышева И.В. , Морозов А.В. Реформа здравоохранения в Российской Империи , попытки переустройства управления врачебно-санитарной частью (1886-1916) . Медицинский вестник Северного Кавказа . 2019 ; 14(4) : 718-722 . DOI – [https://doi.org / 10 . 14300 / mnc . 2019 . 14179](https://doi.org/10.14300/mnc.2019.14179)

5. Логинов С.П. К биографии В.Ф. Войно-Ясенецкого : «курский период» жизни святителя Луки (1905-1908 гг.) / Известия АлтГУ . Исторические науки и археология . – 2019 . – №2 (106) . DOI 10.14258/izvasu(2019) 2-04 . Loginov S.P. To the biography of V.F. Voino-Yasenetsky: "The Kursk period" of the life of St. Luke (1905-1908) / News of AltSU. Historical sciences and archeology . – 2019 . – №2 (106) . DOI 10.14258/izvasu(2019) 2-04 .

6. Коротеева Н.Н. Организация бесплатной лекарственной помощи как одно из главных направлений деятельности Курского земства / Университетская наука : взгляд в будущее . Сборник трудов юбилейной научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН , посвященной 70-летию КГМУ . В двух томах . – Курск : КГМУ . – 2005 . – Т. 2 . – С.434 . Koroteeva N.N. Organization of free medical care as one of the main activities of the Kursk Zemstvo / University science : a look into the future. Proceedings of the anniversary scientific conference of KSMU and the session of the Central Chernozem Scientific Center of the Russian Academy of Sciences dedicated to the 70th anniversary of KSMU. In two volumes . – Kursk : KSMU . - 2005 . – Vol . 2 . – p .434 .

7. Войно-Ясенецкий В.Ф. (Архиепископ Лука) . Очерки гнойной хирургии . 4-е издание . Москва : ЗАО «Издательство БИНОМ» . – 2006 . – 720 с. , ил . Voino-Yasenetsky V.F. (Archbishop Luke). Essays on purulent surgery . 4th edition . Moscow : CJSC "BINOM Publishing House" . – 2006 . – 720 p . , ill .

8. Зубрицкий , А.Н. Юбилейные и памятные даты патологоанатомов России за 4 года (2015-2018 гг.) . – Москва : Астрейя-центр . – 2018 . – 760 с. Zubritskiy , A.N. Anniversaries and memorable dates of pathologists of Russia for 4 years (2015-2018) . – Moscow : Astraea Center . – 2018 . – 760 p .

Мнихович М.В.,¹ Сорокин Е. В.,² Безуглова Т.В.,¹ Романов А.В.,¹ Лозина М.В.,² Ширипенко И.А.,² Сидорова О.А.,² Каминер Д.Д.,² Снегур С.В.,³ Павлова Ю.Г.³ (Москва, Рязань, Россия)
Сосково-ареолярный комплекс молочной железы у женщин: клиничко-морфологические аспекты нейроангиоархитектоники

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/22>

¹ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, г Москва; ² ФГАОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова; ³ ГБУ РО "Областная клиническая больница" г. Рязань

Аннотация: Проследив этапы развития онкологической хирургии, можно отметить постепенный переход от радикальных мастэктомий (Холстед) к менее травматичным и менее объемным операциям, например по Маддену или Пирогову. Последние особенно часто встречаются в онкопластике и их смысл заключается в сочетании эффективного лечение онкологических новообразований и максимально возможной косметичности. Необходимым условием для достижения такого результата является сохранение целостности сосково-ареолярного комплекса (САК). Стоит, однако, помнить о возможном риске развития некротических процессов в данной анатомической области или значительное ухудшение чувствительности из-за повреждения сосудисто-нервных структур. Некроз (САК) (как полный, так и частичный), наступивший по причине ишемии, возможен и в постоперационном периоде при выполнении редукционной маммопластики. Чтобы избежать такие грозные осложнения, необходим оптимальный выбор питающей ножки МЖ, сохраняющей и обеспечивающей необходимые кровоснабжение и иннервацию.

В этой работе главной задачей авторов было продемонстрировать серьезность и актуальность проблемы подробного изучения топографо-анатомических особенностей кровоснабжения и иннервации (САК) в свете как онкологической, так и пластической хирургии. Ниже приведены данные ранее проведенных работ, выполненных как *post mortem*, так и

прижизненно с использованием технологий КТ и МРТ. Также приведен анализ нескольких статистических исследований хирургических вмешательств с оценкой постоперационного состояния молочных желез у пациенток.

Результаты показали, что при выполнении различных хирургических операций, в том числе и в случаях маммопластики при крупных размерах молочных желез, наилучшими способом является использование верхнемедиальной ножки в виду ее оптимального кровоснабжения и иннервации. Кроме того, именно такой способ оперативного вмешательства делает риск осложнений минимальным. Уточняется также, что стоит воздерживаться от разрезов у основания молочных желез или кожных разрезов по их медиальной стороне.

Ключевые слова: сосково-ареолярный комплекс, онкология, маммопластика, анатомия, нейроангиоархитектоника.

**Mnikhovich M.V., Sorokin E. V., Bezuglova T.V., Romanov A.V.,
Lozina M.V., Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Kaminer D.D., Snegur S.V.,
Pavlova Yu.G. (Moscow, Ryazan, Russia)**

**Nipple-areolar breast complex in women: clinical and morphological
aspects of neuroangioarchitectonics**

Abstract: Tracing the stages of development of oncologic surgery, we can observe a gradual transition from radical mastectomies (Halsted) to less traumatic and less voluminous surgeries, such as Madden or Pirogov. The latter are particularly common in oncoplasty, and their point is to combine effective treatment of cancerous neoplasms with the greatest possible cosmetic appeal. A prerequisite for this result is the preservation of the integrity of the nipple-areolar complex (NAC). However, it is worth remembering that there is a possible risk of necrotic processes in this anatomical area or a significant deterioration of sensitivity due to damage to the neurovascular structures. Necrosis of the SAC (either complete or partial) due to ischemia is also possible in the postoperative period when performing reduction mammoplasty. In order

to avoid such dangerous complications, the optimal choice of the mammary gland feeder, which preserves and provides the necessary blood supply and innervation, is essential.

In this work, the main task of the authors was to demonstrate the seriousness and urgency of the problem of detailed study of topographic and anatomical features of blood supply and innervation of the SAC in the light of both oncological and plastic surgery. Below we present data from previous studies performed both post mortem and in vivo using CT and MRI technologies. An analysis of several statistical studies of surgical interventions evaluating postoperative breast health in female patients is also presented.

The results showed that when performing various surgical procedures, including mammoplasty for large breast sizes, the best way is to use the upper medial pedicle due to its optimal blood supply and innervation. In addition, this method of surgery minimizes the risk of complications. It is also specified that incisions at the base of the mammary glands or dermal incisions on their medial side should be avoided.

Keywords: nipple-areolar complex, oncology, mammoplasty, anatomy, neuroangioarchitectonics.

Современная онкология неразрывно связана с фундаментальными направлениями, развивающимися сегодня наиболее активно.

В настоящее время уделяется особое внимание разработкам, изучению и постепенному внедрению в клиническую практику молекулярных препаратов и разработке эффективной эпигенетической терапии. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в данной области, хирургическое вмешательство по-прежнему занимает ведущее место в лечении рака молочной железы [1].

Проследив этапы развития онкологической хирургии, можно отметить постепенный переход от радикальных мастэктомий (Холстед) к менее травматичным и менее объемным операциям, например по Маддену или Пирогову [1]. Последние особенно часто встречаются в

онкопластике и их смысл заключается в сочетании эффективного лечение онкологических новообразований и максимально возможной косметичности [3]. Необходимым условием для достижения такого результата является сохранение целостности САК. Стоит, однако, помнить о возможном риске развития некротических процессов в данной анатомической области или значительное ухудшение чувствительности из-за повреждения сосудисто-нервных структур [4].

Некроз САК (как полный, так и частичный), наступивший по причине ишемии, возможен и в постоперационном периоде при выполнении редукционной маммопластики. Чтобы избежать такие грозные осложнения, необходим оптимальный выбор питающей ножки МЖ, сохраняющей и обеспечивающей необходимые кровоснабжение и иннервацию [9, 18].

Материалы и методы. Статьи, приведенные в данной работе были отобраны при помощи EMBASE, библиотеки Кокрейна, PubMed, MEDLINE.

В работе изучены и рассмотрены основные актуальные топографо-анатомические особенности сосудисто-нервных структур САК в свете клинической практики. Все статьи содержат материал о результатах, полученных на основе проспективных рандомизированных исследований и клинических испытаний.

Результаты. Для исследования кровоснабжения САК, выполняемого с использованием трупного материала, использовался метод заполнения сосудов соответствующими красителями (например, красной массой Герота) с последующим вскрытием и макропрепарированием [4, 7, 19, 20]. Задействовался также и метод рентгенографии с контрастированием [9, 10, 12].

Результаты прижизненных исследований базировались на данных, полученных в ходе КТ и МРТ-исследований молочных желез [6, 17, 19, 21]. Особый интерес вызывает результат коллектива ученых Оксфорда, выполнивших динамическое МРТ-исследование с контрастным усилением и изучивших 393 изображения DCE-MPT, полученных у 245 пациенток в период с 2012 по 2019 [21]. Полученные снимки наглядно

демонстрировали сосуды сосково-ареолярной области в различных проекциях. Кроме того это позволило условно разделить молочную железу на 9 зон кровоснабжения.

При описании нервов САК производилось вскрытие МЖ с последующим макропрепарированием нервов под увеличением лупы. Ход нервов описывался от места прободения нервом грудной клетки до его внедрения в ареолу или непосредственно в сосок [9, 14, 16]. Исследования Jaspars, использовавших для своей работы диссекционный микроскоп, позволили проследить ход нерва вплоть до входа в дерму. Факт принадлежности полученного материала к нервной ткани был доказан результатами иммуногистохимического анализа с применением HNK-1 маркера, обладающего тропностью к нервным клеткам [8]. В исследованиях le Roux применялись технологии внедрение специальной мультифиламентной проволоки, направленной и идущей по ходу каждого нерва; проволока впоследствии визуализировалась на рентгенологических и КТ-изображениях, позволяя уточнить топографию нервных волокон МЖ [9]. Не менее интересные результаты показали и работы Vijkerk, проводимые на пациентах прижизненно. Применяли проводниковую анестезию тех или иных нервов, после чего определенными нитями изучали чувствительность кожи молочной железы. Определенные топографические кожные участки, соответственно, оставались тактильно нечувствительными [5].

Многие исследователи в ходе своих работ пришли к выводу, что оптимальным выбором для выполнения редукционной маммопластики является верхнемедиальная ножка [15, 21]. Такое решение продиктовано тем, что САК кровоснабжается главным образом перфорирующими артериями (1 -4 артерии), отходящими от внутренней грудной артерии, причем отмечается, что такие перфорантные сосуды даже в единичном количестве обнаруживаются всегда. Необходимая чувствительность обеспечивается ветвями четвертого межреберного нерва [15].

В некоторых источниках сообщается о ветви внутренних грудных, латеральных грудных, торакодорсальных и межреберных артерий, как об

основных источниках кровоснабжения [7, 9, 12, 20]. В исследованиях 2008 года сообщается о наличии *arteria papilla mammaria*, отходящей от пятой перфорантной ветви внутренней грудной артерии [4]. Стоит отметить, что эти исследования проводились на трупном материале с использованием небольших выборок и потому не могут быть расценены как абсолютно достоверные.

Некоторые хирурги прибегали к использованию этой методики при выполнении маммопластики и обнаружили значительное снижение процента развития постоперационных некротических изменений в области САК. В дальнейшем, уже при исследовании большей выборки и ретроспективном анализе DCE-MPT снимков от 245 женщин из Азии, было выявлено 637 сосудов, кровоснабжающих молочную железу. Значительная часть их локализовалась именно в верхнемедиальной части железы, что говорит о ее лучшем кровоснабжении относительно других участков железы. Такая же работа проводилась ранее Seits, в анализ были включены МР-томограммы 52 молочных желез [17]. Результаты этого исследования подтверждали выводы более поздних анализов и исследований. Подобные выводы были сделаны и в исследовании Stirling, основанном на оценке КТ-снимков молочных желез у полностью здоровых пациенток [19].

Важно отметить, что все проведенные ранее исследования описывали источники кровоснабжения молочных желез у здоровых женщин. Маммопластика у пациентов с макромастией, выполненная таким образом, так или иначе осложнялась постоперационным некрозом или нарушением кровоснабжения САК приблизительно в 5,7% случаев [15].

Венозный отток САК также требует особого изучения в виду наличия здесь своих особенностей. Так le Roux и др. изучив материал, полученный от 16 трупов, сообщили о дренировании сосково-ареолярной области поверхностным субареолярным кольцом вен, переходящими медиально во внутреннюю грудную и латерально в латеральные грудные и подключичную вены [10]. Отмечается более поверхностное расположение

медиальных вен, с чем связано содержание в медиальных и нижних ножках более активного кровотока.

В некоторых исследованиях основными источниками иннервации САК определялись передние и боковые кожные ветви третьего, четвертого и пятого межреберных нервов [5, 8, 13, 14, 16]. На основании данных аутопсийного исследования установлено, что чаще всего САК иннервировался именно четвертой латеральной кожной ветвью, залегающей глубоко в пределах грудной фасции и подходящей к соску в его задней части. В некоторых случаях третья и четвертая передние кожные ветви (обнаруживаемые в 82.1% и 78.6 % случаев соответственно) имели окончания с медиальной стороны в ПЖК [16].

Согласно результатам работы Riccio, выполненных на трупном материале молочных желез с макромастией, даже в таких случаях иннервация САК сохранялась в соответствии с описанными ранее закономерностями [14]. Исследования Vijkerk, основанные на изучение кожной чувствительности данной области, демонстрируют локализацию САК в зоне иннервации четвертой и пятой пары межреберных нервов [5].

Выводы. Изучение особенностей кровоснабжения и иннервации сосково-ареолярных комплексов способствует снижению риска грозных постоперационных осложнений маммопластики, в частности ишемии и некроза САК, а также потери чувствительности из-за повреждения соответствующих нервных волокон. Главная цель таких работ - определение оптимальной питающей ножки при выполнении такого рода операций.

Согласно данным исследований, самым адекватным вариантом выбора для органосбережения сосково-ареолярной комплекса при проведении пластики молочных желез является верхнемедиальная ножка в виду наиболее активного ее кровоснабжения. Стоит также воздержаться от разрезов в основании МЖ и разрезу по медиальному краю ареолы соска, поскольку последний может способствовать значительному нарушению венозного оттока.

Руководствуясь данными, полученными при изучении нейроангиоархитектоники in vivo, можно отметить важную роль МРТ- и КТ-исследований во время подготовки к операции, предполагающей выбор питающей ножки, благодаря качественной визуализации сосудисто-нервной топографии САК, полученной при использовании этих технологий.

Список литературы

1. Воротников И. К. и др. Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции "искоренения" к эстетической хирургии //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14. – №. 2. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-2-42-53>. Vorotnikov I. K. et al. Surgical treatment of breast cancer: from the concept of "eradication" to aesthetic surgery //Tumors of the female reproductive system. – 2018. – Vol. 14. – No. 2. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-2-42-53>
2. Исмагилов А. Х. и др. Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – №. 4. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-37-45>. Ismagilov A. H. et al. Oncoplastic breast surgery: basics, classification, algorithm of execution //Tumors of the female reproductive system. – 2014. – No. 4. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-37-45>
3. Рябчиков Д. А. и др. Актуальные вопросы онкопластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы //Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2019. – Т. 178. – №. 5. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-5-36-46>. Рябчиков Д. А. и др. Актуальные вопросы пластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы //Вестник хирургии имени И И Грекова. - 2019. - Т. 178. - №. 5. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-5-36-46>
4. Сотников А. А., Минаева О. Л. Клинические аспекты особенностей сосудистого и нервного компонентов сосково-ареолярного комплекса молочной железы у женщин //Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2008. – Т. 23. – №. 4-1. Sotnikov A. A., Minaeva O. L. Clinical aspects of the vascular and nervous components of the

nipple-areolar complex of the mammary gland in women //Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. - 2008. – Vol. 23. – No. 4-1.

5. Bijkerk E. et al. Intercostal nerve block of the anterior cutaneous branches and the sensibility of the female breast //Clinical Anatomy. – 2020. – T. 33. – №. 7. – C. 1025-1032. <https://doi.org/10.1002/ca.23532>

6. Boukoffa S., Danoune A. La distance des artères thoraciques internes du bord latéral du sternum chez la femme: intérêt dans les reconstructions mammaires //Morphologie. – 2016. – T. 100. – №. 330. – C. 150. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2016.07.155>

7. Hester Jr T. R. et al. Breast reduction utilizing the maximally vascularized central breast pedicle //Plastic and reconstructive surgery. – 1985. – T. 76. – №. 6. – C. 890-900. <https://doi.org/10.1097/00006534-198512000-00017>

8. Jaspars J. J. P. et al. The cutaneous innervation of the female breast and nipple-areola complex: implications for surgery //British journal of plastic surgery. – 1997. – T. 50. – №. 4. – C. 249-259. [https://doi.org/10.1016/S0007-1226\(97\)91155-3](https://doi.org/10.1016/S0007-1226(97)91155-3)

9. le Roux C. M. et al. Preserving the neurovascular supply in the Hall-Findlay superomedial pedicle breast reduction: an anatomical study //Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery. – 2010. – T. 63. – №. 4. – C. 655-662. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.01.014>

10. le Roux C. M. et al. Preventing venous congestion of the nipple-areola complex: an anatomical guide to preserving essential venous drainage networks //Plastic and reconstructive surgery. – 2011. – T. 127. – №. 3. – C. 1073-1079. <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e3182044bb2>

11. Mota B. S. et al. Nipple-and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – №. 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008932.pub3>

12. Nakajima H., Imanishi N., Aiso S. Arterial anatomy of the nipple-areola complex //Plastic and reconstructive surgery. – 1995. – T. 96. – №. 4. – C. 843-845. <https://doi.org/10.1097/00006534-199509001-00012>

13. Pandya S., Moore R. G. Breast development and anatomy //Clinical obstetrics and gynecology. – 2011. – T. 54. – №. 1. – C. 91-95. <https://doi.org/10.1097/grf.0b013e318207ffe9>
14. Riccio C. A. et al. Plastic surgery of the breast: keeping the nipple sensitive //Eplasty. – 2015. – T. 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171100>
15. Roei S. et al. Superiomedial pedicle breast reduction for gigantic breast hypertrophy: experience in 341 breasts and suggested safety modifications //Aesthetic plastic surgery. – 2021. – T. 45. – №. 2. – C. 375-385. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01973-y>
16. Schlenz I. et al. The sensitivity of the nipple-areola complex: an anatomic study //Plastic and reconstructive surgery. – 2000. – T. 105. – №. 3. – C. 905-909. <https://doi.org/10.1097/00006534-200003000-00012>
17. Seitz I. A. et al. “NACsomes”: a new classification system of the blood supply to the nipple areola complex (NAC) based on diagnostic breast MRI exams //Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2015. – T. 68. – №. 6. – C. 792-799. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.02.027>
18. Shestak K. C., Davidson E. H. Assessing risk and avoiding complications in breast reduction //Clinics in plastic surgery. – 2016. – T. 43. – №. 2. – C. 323-331. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2015.12.007>
19. Stirling A. D., Murray C. P., Lee M. A. The arterial supply of the nipple areola complex (NAC) and its relations: an analysis of angiographic CT imaging for breast pedicle design //Surgical and Radiologic Anatomy. – 2017. – T. 39. – №. 10. – C. 1127-1134. <https://doi.org/10.1007/s00276-017-1858-3>
20. van Deventer P. V. The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland //Aesthetic plastic surgery. – 2004. – T. 28. – №. 6. – C. 393-398. <https://doi.org/10.1007/s00266-003-7113-9>
21. Wang D. et al. The use of DCE-MRI to evaluate the blood supply to the nipple-areola complex: a study in 245 Asian women //Aesthetic Surgery Journal. – 2021. – T. 41. – №. 6. – C. NP346-NP354. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa406>

Мнихович М.В.,¹ Романов А.В.,¹ Безуглова Т.В.,¹ Ширипенко И. А.,² Сидорова О. А.,² Лозина М.В.² (Москва, Россия)

**Топографо-анатомические особенности
лимфангиоархитектоники молочной железы: предпосылки к
обоснованию лимфогенного метастазирования рака
молочной железы**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/22>

¹. НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва, Россия; ². Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация: Данные статистики за 2012 год сообщают о 1,7 миллионах случаев заболевания раком молочной железы. Смертность от рака молочной железы достигает приблизительно 521,900 случаев, причём не менее чем у 70% умерших были обнаружены метастазы. Известно, что возраст является фактором риска развития рака молочной железы у женщин.

Интерес к устройству лимфатической системы молочной железы и первые представления о ее строении начали формироваться у людей еще со времен античности. Первым, кто описал лимфангиоархитектонику этого органа относительно точно стал французский анатом Мари Филиберт Констант Саппей (1810-1896), чьи представления о топографии лимфатических сосудов молочных желез длительное время считались совершенно достоверными.

В ходе своих исследований ученый вводил в маммарные лимфатические сосуды препараты ртути, в результате чего ему удалось достаточно точно визуализировать и описать лимфатическую сеть, расположенную вокруг долек железы и собирающуюся в лимфатические сосуды, окружающие ареолы соска и формирующие здесь субареолярное сплетение. Эти эксперименты позволили Саппею сделать вывод о том, что отток лимфы в подмышечные лимфатические узлы осуществляется

именно через него, что исключало прочие гипотезы о существовании иных путей оттока.

Некоторое время спустя исследования показали наличие альтернативных путей оттока. Так в 1896 румынскому анатому Димитрие Героту удалось описать ход лимфатических сосудов, идущих по передней брюшной стенке к поддиафрагмальным лимфоузлам и печени. Некоторые анатомы предполагали существование трех основных путей лимфооттока. Окончательно опровергнуть наличие единственного пути оттока лимфы удалось Turner–Warwick с помощью применения препаратов коллоидного золота. Его опыты четко визуализировали ток лимфы по направлению непосредственно в лимфатические узлы без прохождения пространства Саппея.

В наши дни, согласно морфологическим данным, существует поверхностное лимфатическое ареолярное сплетение, образованное лимфокапиллярами кожи околомаммарной ПЖК, чьи выносящие лимфатические сосуды анастомозируют с глубоким ареолярным сплетением.

Лимфокапилляры, проходящие вдоль кровеносных сосудов паренхимы молочной железы, в свою очередь, образуют паренхиматозную сеть, формируя сплетение во внутريدольковой и околожелезистой жировой клетчатке. Между данными сплетениями отмечается значительное количество анастомозов, а собирающие крупнокалиберные сосуды осуществляют отток лимфы в соответствующие лимфатические узлы.

Особое значение точные сведения о строении лимфатической системы молочной железы обретают для онкологической практики, поскольку столь обильно кровоснабжаемый орган подвержен значительному риску развития метастазирования.

Наиболее достоверно изучены пути метастазирования рака молочной железы в печень, мозг, легкие и кости.

В НИИ морфологии человека с целью изучить топографо-анатомические особенности субареолярного лимфатического сплетения

Саппея была произведена визуализация лимфатического сплетения Саппея посредством применения цветной лимфографии одной пары молочных желез, удаленных в результате мастэктомии.

Были изучены топографо-анатомические особенности строения субареолярного лимфатического сплетения Саппея и связь его строения с лимфогенным метастазированием рака молочной железы.

Однако на современном этапе развития техники визуализация лимфатической системы молочной железы не стала рутинным методом и представляет трудности как в связи с особенностями методологии визуализации, так и со стороны вариабельности в лимфангиоархитектонике молочной железы. Тем не менее имеющиеся данные дают представление о характеристике лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: морфология, лимфангиоархитектоника, лимфогенное метастазирование, Саппей, молочная железа.

Mnikhovich M.V., Romanov A.V., Bezuglova T.V., Shiripenko I. A., Sidorova O. A., Lozina M.V. (Moscow, Russia) Topographic and anatomical features of breast lymphangioarchitectonics: prerequisites for substantiating lymphogenic metastasis of breast cancer

Abstract: Statistics for 2012 report 1.7 million cases of breast cancer. The death rate from breast cancer reaches approximately 521,900 cases, and at least 70% of those who died were found to have metastases. Age is known to be a risk factor for developing breast cancer in women.

Interest in the structure of the lymphatic system of the breast, and the first ideas about its structure, began to form among humans back in ancient times. The first, who described lymphangioarchitecture of this organ with relative accuracy was a French anatomist Marie Filibert Constant Sappay (1810-1896), whose ideas about topography of mammary glands' lymphatic vessels were considered to be absolutely reliable for a long time.

In the course of his studies, the scientist injected preparations of mercury into the mammary lymph vessels, as a result of which he managed to visualize and describe quite accurately the lymphatic network located around the gland segments and collecting into lymphatic vessels surrounding the nipple areolas and forming here the subareolar plexus. These experiments allowed Sappey to conclude that the outflow of lymph to the axillary lymph nodes is carried out through it, which excluded other hypotheses about the existence of other outflow routes.

Some time later, studies showed the existence of alternative outflow pathways. Thus, in 1896, the Romanian anatomist Demetrije Herot succeeded in describing the course of lymphatic vessels running along the anterior abdominal wall to the subdiaphragmatic lymph nodes and the liver. Some anatomists suggested the existence of three main lymph drainage pathways. Turner-Warwick finally disproved the existence of a single lymph outflow pathway by using colloidal gold preparations. His experiments clearly visualized the flow of lymph directly to the lymph nodes without passing through the Sappea space.

Nowadays, according to morphological data, there is a superficial lymphatic areolar plexus formed by lymphocapillaries of the perimammary PJC skin, whose outflowing lymph vessels anastomose with the deep areolar plexus.

The lymph capillaries passing along the blood vessels of the mammary parenchyma, in their turn, form a parenchymatous network forming a plexus in the intradolateral and periglandular fatty tissue. A significant number of anastomoses are noted between these plexuses, and collecting large-caliber vessels carry out outflow of lymph to the corresponding lymph nodes.

Accurate information on the structure of the lymphatic system of the breast is of particular importance for oncological practice, because such a richly supplied organ is at great risk of metastasis.

The pathways of breast cancer metastasis to the liver, brain, lungs, and bones have been most reliably studied.

In order to study the topographic-anatomical features of the subareolar lymphatic plexus of Sappey, imaging of the Sappey lymphatic plexus was

performed at the Research Institute of Human Morphology by using color lymphography of one pair of mammary glands removed by mastectomy.

The topographic and anatomical features of the structure of the subareolar lymph plexus of Sappea and the relationship of its structure to lymphogenic metastasis of breast cancer were studied.

However, at the current stage of technique development, imaging of the lymphatic system of the breast has not become a routine technique and presents difficulties both due to the specifics of imaging methodology and the variability in lymphangioarchitectonics of the breast. Nevertheless, the available data provide insight into the characterization of lymphogenic metastasis.

Keywords: morphology, lymphangioarchitectonics, lymphogenic metastasis, Sappey, breast.

Данные статистики за 2012 год сообщают о 1,7 миллионах случаев заболевания раком молочной железы. Смертность от рака молочной железы достигает приблизительно 521,900 случаев [1], причём не менее чем у 70% умерших были обнаружены метастазы [2]. Известно, что возраст является фактором риска развития рака молочной железы у женщин.

В стенах ФГБНУ НИИ морфологии человека с целью изучить топографо-анатомические особенности субареолярного лимфатического сплетения Саппея была произведена визуализация лимфатического сплетения Саппея посредством применения цветной лимфографии одной пары молочных желез, удаленных в результате мастэктомии.

Были изучены топографо-анатомические особенности строения субареолярного лимфатического сплетения Саппея и связь его строения с лимфогенным метастазированием рака молочной железы. Однако на современном этапе развития техники визуализация лимфатической системы молочной железы не стала рутинным методом и представляет трудности как в связи с особенностями методологии визуализации, так и со стороны вариабельности в лимфангиоархитектонике молочной железы. Тем не менее имеющиеся данные дают представление о характеристике

лимфогенного метастазирования. Ключевые слова: морфология, лимфангиоархитектоника, лимфогенное метастазирование, Саппей, молочная железа.

Актуальность. Интерес к устройству лимфатической системы молочной железы и первые представления о ее строении начали формироваться у людей еще со времен античности. Первым, кто описал лимфангиоархитектонику этого органа относительно точно стал французский анатом Мари Филиберт Констант Саппей (1810-1896), чьи представления о топографии лимфатических сосудов молочных желез длительное время считались совершенно достоверными.

В ходе своих исследований ученый вводил в маммарные лимфатические сосуды препараты ртути, в результате чего ему удалось достаточно точно визуализировать и описать лимфатическую сеть, расположенную вокруг долек железы и собирающуюся в лимфатические сосуды, окружающие ареолы соска и формирующие здесь субареолярное сплетение. Эти эксперименты позволили Саппею сделать вывод о том, что отток лимфы в подмышечные лимфатические узлы осуществляется именно через него, что исключало прочие гипотезы о существовании иных путей оттока. [4].

Некоторое время спустя исследования показали наличие альтернативных путей оттока. Так в 1896 румынскому анатому Димитрие Героту удалось описать ход лимфатических сосудов, идущих по передней брюшной стенке к поддиафрагмальным лимфоузлам и печени. Некоторые анатомы предполагали существование трех основных путей лимфооттока. Окончательно опровергнуть наличие единственного пути оттока лимфы удалось Turner–Warwick с помощью применения препаратов коллоидного золота. Его опыты четко визуализировали ток лимфы по направлению непосредственно в лимфатические узлы без прохождения пространства Саппея [5].

В наши дни, согласно морфологическим данным, существует поверхностное лимфатическое ареолярное сплетение, образованное лимфокапиллярами кожи околомаммарной ПЖК, чьи выносящие

лимфатические сосуды анастомозируют с глубоким ареолярным сплетением.

Лимфокапилляры, проходящие вдоль кровеносных сосудов паренхимы молочной железы, в свою очередь, образуют паренхиматозную сеть, формируя сплетение во внутريدольковой и околожелезистой жировой клетчатке. Между данными сплетениями отмечается значительное количество анастомозов, а собирающие крупнокалиберные сосуды осуществляют отток лимфы в соответствующие лимфатические узлы.

Особое значение точные сведения о строении лимфатической системы молочной железы обретают для онкологической практики, поскольку столь обильно кровоснабжаемый орган подвержен значительному риску развития метастазирования. Наиболее достоверно изучены пути метастазирования рака молочной железы в печень, мозг, легкие и кости [3].

Кроме того, известны случаи отдаленного метастазирования, диагностика и поиск первичного очага злокачественных новообразований в которых сопровождались значительными затруднениями. Исключительные морфологические особенности непосредственно самих метастазов также усложняли тактику ведения больных уже на этапе диагностики [6, 7].

Подобные сведения об особенностях топографии лимфангиоархитектоники молочной железы и особенности лимфонодулярной системы делают изучение анатомии лимфатических сосудов молочной железы и изучение точного направления пути канцероматозного лимфангиита актуальной проблемой современной медицины.

Цель. Изучение топографо-анатомических особенностей лимфатического сплетения Саппея с учетом особого значения этой анатомо-функциональной структуры для метастазирования рака молочной железы по лимфатическим путям.

Материалы и методы. На базе ФГБНУ НИИ Морфологии Человека нами была выполнена цветная лимфография пары молочных желез,

полученных в результате выполнении радикальной мастэктомии, для подробной и достоверной визуализации субареолярного лимфатического сплетения Саппея. В лимфатическое русло при помощи шприца объемом 1 мл. постепенно вводился синий краситель Эванса, что представляло собой технически сложную процедуру.

Результаты. Нами были изучены топографо-анатомические особенности лимфатического сплетения Саппея с учетом особого значения этой анатомической структуры для метастазирования рака молочной железы по лимфатическим структурам.

Заключение. Достоверная визуализация топографо-анатомических особенностей лимфатических сосудов молочных желез все еще является крайне сложной задачей ввиду методологических особенностей визуализации и вариабельности анатомии лимфатических сосудов и сплетений. Полученные данные уже позволяют делать выводы о лимфогенном распространении метастазов. Современная хирургия руководствуется правилами применения наименее травматичных вмешательств и максимального органосбережения. Такие методы становятся возможными только в случае предельно точного определения пораженного метастазированием лимфоузла, которое неотрывно связано с достоверными представлениями о путях лимфогенного метастазирования.

Список литературы

1. American Cancer Society (2011) Global cancer facts and figures, 2nd edn. American Cancer Society, Atlanta;
2. American Cancer Society (2011) Breast cancer facts and figures 2011–2012. American Cancer Society, Atlanta
3. Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, Ueno NT. Bone Metastasis of Breast Cancer. Adv Exp Med Biol. 2019;1152:105-129. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_7. PMID: 31456182.
4. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. Clin Anat. 2009 Jul;22(5):531-6. doi: 10.1002/ca.20812. PMID: 19484798.

5. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg.* 1959 May;46:574-82. doi: 10.1002/bjs.18004620004. PMID: 13839973.
6. Çoşğun İG, Kaçan T, Erten G. Late Endobronchial Pulmonary Metastasis in a Patient with Breast Cancer. *Turk Thorac J.* 2018 Apr;19(2):97-99. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2017.17021. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29755815; PMCID: PMC5937818.
7. Gingerich J, Kapenhas E, Morgani J, Heimann A. Contralateral axillary lymph node metastasis in second primary Breast cancer: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;40:47-49. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.08.025. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28938128; PMCID: PMC5608501.

Мнихович М.В.,¹ Безуглова Т.В.,¹ Романов А.В.,¹ Лозина М.В.,²
Ширипенко И.А.,² Сидорова О.А.,² Каминер Д.Д.,² Снегур С.В.,³

Павлова Ю.Г.³ (Москва, Рязань, Россия)

**Гранулематозный полиангит и COVID-19. Клинико-
морфологический анализ наблюдения**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/23>

¹ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, г Москва; ² ФГАОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова; ³ ГБУ РО "Областная клиническая больница" г.Рязань

Аннотация. Аннотация: Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), представляет собой аутоиммунное заболевание, относящееся к группе системных васкулитов с преимущественным поражением сосудов среднего и малого калибра (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), и входит в группу особых некротизирующих васкулитов, ассоциированных с гиперпродукцией антинейтрофильных цитолитических антител (АНЦА) специфичных к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 нейтрофилов. При отсутствии необходимой терапии заболевание быстро переходит в мультисистемную форму. Вовлечение в процесс тех или иных органов определяется локализацией поражения участка сосудистого русла. Чаще всего в процесс вовлекаются верхние дыхательные пути, почки и легкие. Клиническая картина характеризуется чаще всего язвенными и язвенно-некротическими поражениями слизистых ротовой полости и гортани, затыжными ринитами. При вовлечении в процесс нижних дыхательных путей отмечаются гипоксемия, дыхательная недостаточность, пневмониты и наличие инфильтративных включений, выявляемых при инструментальных исследованиях. Со стороны почек отмечается быстро прогрессирующий пауцииммунный гломерулонефрит, зачастую приводящий к хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности. Также нередко отмечаются геморрагические высыпания с преимущественной локализацией на нижних конечностях, артралгии и миалгии.

Крайне актуальной становится проблема изучения клинических и патоморфологических особенностей ГПА в свете пандемии коронавирусной инфекции. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются органы с развитой сосудистой сетью: легкие, почки и головной мозг. В статье представлен редкий клинический случай нелеченного гранулематоза с полиангиитом со вторичным инфицированием Covid-19. Сочетание васкулитов привело к коме, и, впоследствии, к смерти пациента. Было проведено аутопсийное исследование, в ходе которого были выявлены мультисистемное гранулематозное воспаление и тромбоз сосудов почек и легких. Было отмечено также множественное склеротическое поражение органов.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, COVID-19, васкулит, гранулематозное воспаление, тромбоз.

**Mnikhovich M.V., Bezuglova T.V., Romanov A.V., Lozina M.V.,
Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Kaminer D.D., Snegur S.V., Pavlova Y.G.
(Moscow, Ryazan, Russia)**

**Granulomatous polyangiitis and COVID-19. Clinical and
morphological analysis of observation**

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), is an autoimmune disease belonging to the group of systemic vasculitis with predominant involvement of medium and small caliber vessels (capillaries, venules, arterioles and small arteries), and is a group of special necrotizing vasculitis associated with hyperproduction of anti-neutrophil cytolitic antibodies (ANCA) specific to neutrophil myeloperoxidase (MPO) or proteinase-3. In the absence of appropriate therapy, the disease rapidly progresses to a multisystemic form. Involvement of certain organs is determined by the localization of the vascular lesion. Most often, the upper respiratory tract, kidneys and lungs are involved. Clinical picture is characterized most often by ulcerative and ulcerative-necrotic lesions of mucous membranes of oral cavity and pharynx, prolonged rhinitis. When lower respiratory tract is involved, hypoxemia, respiratory failure,

pneumonitis and infiltrative inclusions revealed by instrumental examination are noted. On the renal side, rapidly progressive paucimmune glomerulonephritis is noted, often leading to chronic kidney disease and terminal renal failure. Also often noted hemorrhagic rash with predominant localization on the lower extremities, arthralgia and myalgia.

The problem of studying clinical and pathomorphological features of GPA in the light of pandemic coronavirus infection becomes extremely topical. The organs with a developed vascular network are most often involved in the pathological process: lungs, kidneys and brain. This article presents a rare clinical case of untreated granulomatosis with polyangiitis with secondary Covid-19 infection. The combination of vasculitis resulted in coma and, subsequently, death of the patient. Autopsy examination was performed and revealed multisystem granulomatous inflammation and pulmonary and renal vascular thrombosis. Multiple sclerotic organ involvement was also noted.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, COVID-19, vasculitis, granulomatous inflammation, thrombosis.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее обозначаемый как гранулематоз Вегенера, представляет собой аутоиммунное заболевание, относящееся к группе системных васкулитов с преимущественным поражением сосудов среднего и малого калибра (капилляров, венул, артериол и мелких артерий) [6,7,9]. ГПА также входит в группу особых некротизирующих васкулитов, ассоциированных с гиперпродукцией антинейтрофильных цитолитических антител (АНЦА) специфичных к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 нейтрофилов [8-9]. На начальных этапах развития симптомы ГПА как правило напоминают клиническую картину ОРВИ: отмечаются риниты, назофарингиты, лихорадка. При отсутствии необходимой терапии заболевание быстро переходит в мультисистемную форму. Вовлечение в процесс тех или иных органов определяется локализацией поражения участка сосудистого русла. Чаще всего в процесс вовлекаются верхние дыхательные пути, почки и легкие [6-13].

Клиническая картина характеризуется чаще всего язвенными и язвенно-некротическими поражениями слизистых ротовой полости и гортани, затяжными ринитами. При вовлечении в процесс нижних дыхательных путей отмечаются гипоксемия, дыхательная недостаточность, пневмониты и наличие инфильтративных включений, выявляемых при инструментальных исследованиях. Со стороны почек отмечается быстро прогрессирующий пауцииммунный гломерулонефрит, зачастую приводящий к хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности [6,7,8]. Также нередко отмечаются геморрагические высыпания с преимущественной локализацией на нижних конечностях, артралгии и миалгии.

При выполнении микроскопических исследований легких наблюдаются многочисленные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками, множественными очаги периваскулярного фибриноидного некроза, альвеолярными кровоизлияниями. Патогистологическая картина почек характеризуется некротическим пауцииммунным полунным гломерулонефритом, периваскулярными множественными гранулемами и васкулитом со значительной нейтрофильной инфильтрацией сосудистых стенок [8-11].

Крайне актуальной становится проблема изучения клинических и патоморфологических особенностей ГПА в свете пандемии коронавирусной инфекции. На сегодняшний день точно известно, что характерной чертой НКВИ является развитие васкулита [1,2]. Молекулы вируса Sars-Cov -2 обладают тропностью к рецепторам АПФ-2, находящимся том числе и на поверхности эндотелиоцитов. Взаимодействие молекулы вируса с АПФ-2 рецептором вызывает, в конечном итоге, запуск мощного каскада иммунологических реакций, приводящих к повреждению гликокаликса, развитию тяжелых эндотелиопатий с выраженной эндотелиальной дисфункцией, тромбообразованию и выраженному ДВС-синдрому. Образованию микротромбов способствует также дегрануляция поврежденных

эндотелиоцитов и многократно возрастающая концентрация факторов свертывания [2,4,5].

Чаще всего в патологический процесс вовлекаются органы с развитой сосудистой сетью: легкие, почки и головной мозг [1-4]. Клиническая картина характеризуется острым респираторным дистресс-синдромом, дыхательной недостаточностью, затяжным фибриллитетом, наличием множественных легочных инфильтратов, эндотелиальной дисфункцией [1-5].

Патогистологическая картина характеризуется множественными микрососудистыми тромбозами, некротическими изменениями эндотелиоцитов, значительной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией сосудистых стенок, появлением участков склероза. Микроскопическая картина легких дополняется появлением плотного белково-слизистого инфильтрата в альвеолярном пространстве (гиалиновые мембраны) [4].

В качестве примера сочетания ГПА и НКВИ COVID - 19 приводим клинический случай: пациент С. 36 лет поступил в диагностическое отделение ЛПУ в крайне тяжелом состоянии. Клинический диагноз системный васкулит поставлен больному в сентябре 2015 г, когда после перенесенных ОРВИ появились постоянные ноющие боли и припухлости в суставах нижних конечностей, затруднение в ходьбе, утренняя скованность до 3 часов. Повышение температуры до 38 градусов, геморрагические высыпания на коже, безболезненные язвы на слизистой ротовой полости. Похудел на 7 кг в течение 3 недель. Больному выставлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом. Для лечения назначен преднизолон в максимальной дозировке с последующим постепенным снижением дозы. Однако спустя несколько месяцев больной самостоятельно снизил дозировку, а впоследствии полностью отказался от лечения. С 2016 года неоднократно поступал в стационар с обострением ГПА: лихорадкой, геморрагическими высыпаниями на конечностях, некротической ангиной, кровохарканьем, нефритическим синдромом. 07.08.2021 пациент был доставлен в реанимационное отделение в

состоянии комы; методом ПЦР выявлен РНК Sars-Cov-2, по данным лучевого метода исследования КТ 4. Несмотря на проведение необходимых реанимационных мероприятий, пациент скончался.

Результаты: При проведении патологоанатомического исследования, макроскопически отмечаются множественные точечные кровоизлияния в веществе головного мозга, а также признаки вклинения мозжечка в большое затылочное отверстие с развитием набухания-отека головного мозга. В грудной полости определяются мелкие кровоизлияния на листках плевры, а также картина серозно-фибринозного плеврита (1200 мл). На слизистой оболочке трахеи определяются желто-зеленые гнойные массы с примесью фибрина. Легкие увеличены в размерах, плотной консистенции по всем долям, с резко сниженной воздушностью с тяжистыми участками в паренхиме легких с множественными фибринозными наложениями на висцеральной плевре, с поверхности разрезов стекает значительное количество розовой пенистой жидкости и крови. Фибринозный перикардит. Почки визуально равновеликие, декапсулируются с затруднением. На разрезе резкое полнокровие мозгового вещества с ишемизированием и истончением коры. Слоистость паренхимы выражена слабо. Чашечно-лоханочная система почки расширена, ее сосуды инъецированы.

Гистологически в легких очаговый альвеолярный отек, часть альвеол заполнена тонкими базофильными нитями фибрина, крупными макрофагами с зернистой цитоплазмой, спущенными альвеолоцитами, во многих альвеолоцитах гипертрофированные гиперхромные ядра, встречаются некротизированные альвеолоциты, в терминальных бронхиолах очаги плоскоклеточной метаплазии, во многих альвеолах и терминальных бронхиолах гиалиновые мембраны, межальвеолярные перегородки широкие, полнокровные, в капиллярах эритросты, инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами, встречаются мегакарициты, в просветах мелких ветвей легочных артерий эритроцитарно-фибриновые массы, местами пристеночные тромбы, в просветах крупных бронхов спущенный эпителий, очаги метаплазии,

лейкоцитарный экссудат, слизь, перибронхиально рыхлая лимфоидная инфильтрация, в других полях зрения очаги карнификации, серозно-гнойной и фибринозно-гнойной инфильтрации, на плевре фибрин и набухшие мезотелиоциты. Множественные пристеночные и обтурирующие тромбы ветвей легочных артерий и вен разного калибра. Вокруг сосудов отмечаются скопления гистиоцитов, эпителиоидных клеток и коллагена, формирующих множественные гранулемы, включающие также гигантские многоядерные клетки.

В почках при микроскопии визуализируется склероз и гиалиноз большинства клубочков, оставшиеся же клубочки приобрели лапчатую форму, некробиоз эпителия канальцев, заполненных белковыми слепками. Наблюдается очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы, а также множественные кровоизлияния и фиброз в стенке лоханки. Формируется картинка некротизирующего гломерулонефрита. Периваскулярно наблюдаются многочисленные гранулемы. Отмечается тромбоз артериол и капилляров.

Результат молекулярно-биологического исследования аутопсийного материала легких и трахеи– обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Вывод. Клинический случай демонстрирует поражение при 2-х тяжелых сочетанных (аутоиммунного и инфекционного генеза) заболеваниях с системным повреждением сосудистого русла. Сочетанные сосудистые изменения при ГПА и НКВИ COVID – 19 недостаточно изучены и малоописаны, но представляют большой интерес как для клиницистов, так и для патологоанатомов, так как обуславливают особенности клинической картины заболевания и приводят к развитию ряда смертельных осложнений.

Список литературы

1) Yesudhas, D., Srivastava, A. & Gromiha, M.M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* 49, 199–213 (2021). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>

2) Iba, T., Connors, J.M. & Levy, J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm. Res.* 69, 1181–1189 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>

3) Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, Mukhopadhyay S, Stroberg E, Duval EJ, Barton LM, Hajj Hussein I. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020 Jul 29;8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383. PMID: 32850602; PMCID: PMC7403483.

4) Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

5) Becker, R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis* 50, 499–511 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02230-4>

6) Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis. [Updated 2021 Dec 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/>

7) Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, Kim KH, Lee JH, Kim H, Hwang M, Jung SW, Lee C, Lee H, Sung H, Lee D, Hwang J, Kim S, Hwang I, Kim DY, Kim HJ, Cho G, Cho Y, Kim D, Choi M, Park J, Park J, Tizaoui K, Li H, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Gauckler P, Shin JI. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 3;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319. PMID: 33023023; PMCID: PMC7584042.

8) Granel J, Korkmaz B, Nouar D, Weiss SAI, Jenne DE, Lemoine R, Hoarau C. Pathogenicity of Proteinase 3-Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody in Granulomatosis With Polyangiitis: Implications as Biomarker and Future Therapies. *Front Immunol.* 2021 Feb 18;12:571933. doi: 10.3389/fimmu.2021.571933. PMID: 33679731; PMCID: PMC7930335.

9) Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, Kim KH, Lee JH, Kim H, Hwang M, Jung SW, Lee C, Lee H, Sung H, Lee D, Hwang J, Kim S, Hwang I, Kim DY, Kim HJ, Cho G, Cho Y, Kim D, Choi M, Park J, Park J, Tizaoui K, Li H, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Gauckler P, Shin JI.

Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 3;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319. PMID: 33023023; PMCID: PMC7584042.

10) Akiyama M, Zeisbrich M, Ibrahim N, Ohtsuki S, Berry GJ, Hwang PH, Goronzy JJ, Weyand CM. Neutrophil Extracellular Traps Induce Tissue-Invasive Monocytes in Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Immunol.* 2019 Nov 13;10:2617. doi: 10.3389/fimmu.2019.02617. PMID: 31798577; PMCID: PMC6874157.

11) Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, Falk RJ, Charles Jennette J. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2017 Jul;16(7):722-729. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.008. Epub 2017 May 4. PMID: 28479484; PMCID: PMC6343660.

12) Pinckard JK. A Case of Granulomatosis with Polyangiitis Diagnosed at Autopsy. *Acad Forensic Pathol.* 2017 Jun;7(2):288-298. doi: 10.23907/2017.026. Epub 2017 Jun 1. PMID: 31239978; PMCID: PMC6474535.

13) Jebali H, Khadhar M, Mami I, Beji S, Sellami M, Hassen M, Hmida FB, Chermiti M, Ghabi H, Salem TB, Houman H, Raies L, Zouaghi MK. Predictors of renal outcomes in anti-neutrophil cytoplasmic antibody glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020 Jan-Feb;31(1):182-190. doi: 10.4103/1319-2442.279939. PMID: 32129212.

Морозов Виталий Н., Морозова Елена Н. (Белгород, Россия)

**Ультрамикроскопические особенности главных клеток
околощитовидных желез крыс после 60-ти дневного
воздействия бензоата натрия**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/24>

Адрес: Кафедра анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия

Электронная почта: Виталий Н. Морозов – morozov_v@bsu.edu.ru;
Елена Н. Морозова – morozova_en@bsu.edu.ru

Аннотация: Одним из консервантов с антибактериальными и антигрибковыми свойствами является пищевая добавка E211 – бензоат натрия, которая находит широкое применение в пищевой, фармацевтической промышленности и косметологии. При этом, остается неоднозначным вопрос о его безопасности в отношении здоровья человека. Практически не изученным является влияние длительного введения бензоата натрия на морфофункциональные особенности эндокринных желез, в частности, практически полностью отсутствует информация, касающаяся морфологических изменений околощитовидных желез в данных условиях. В связи с этим, целью исследования является оценить ультрамикроскопические изменения главных клеток околощитовидных желез половозрелых крыс после 60-ти дневного введения бензоата натрия.

Методы: В исследовании принимало участие 12 белых половозрелых крыс-самцов, из которых сформировали 2 группы. Первую группу составили животные, получавшие внутривенно на протяжении 60-ти дней 0,9% изотонический раствор натрия хлорида (контрольная группа), а крысам второй группы в аналогичных условиях вводили бензоат натрия в дозе 1000 мг/кг массы тела. Забор образцов околощитовидных желез для электронно-микроскопического исследования, проводку,

изготовление срезов и их контрастирование проводили по стандартному протоколу.

Результаты: У животных, получавших в течение 60-ти дней бензоат натрия в дозе 1000 мг/кг/массы тела главные клетки околощитовидных желез имеют овальную или полигональную форму. Ядро располагается в центре клетки, имеет неправильные контуры с инвагинациями разной глубины. Большую часть ядра занимает гетерохроматин с преимущественной локализацией под кариолемой. В цитоплазме комплекс Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть слабо развиты, мало свободных рибосом. Многочисленные митохондрии крупных размеров, в основном округлой и овальной формы, электронно-плотные с неизменными кристами, занимали большую часть цитоплазмы. Светлые секреторные гранулы имели разные размеры – от мелких до крупных. В последних визуализируется неоднородное содержимое. Встречается умеренное количество лизосом мелких и средних размеров с однородным электронно-плотным содержимым.

Заключение: Вышеуказанные морфологические изменения главных клеток околощитовидной железы у крыс экспериментальной группы свидетельствуют о нарушении белковосинтетической функции клеток и их энергообеспечения вследствие прямого воздействия бензоата натрия, а также опосредованно вследствие морфологических изменений парафолликулярных клеток щитовидной железы.

Ключевые слова: околощитовидная железа, главные клетки, ультраструктура, бензоат натрия.

Vitaly N. Morozov, Elena N. Morozova (Belgorod, Russia)

Ultramicroscopic features of rat parathyroid chief cells after 60 days of exposure to sodium benzoate

Address: Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, Russia

E-mail: Vitaliy N. Morozov – morozov_v@bsu.edu.ru; Elena N. Morozova – morozova_en@bsu.edu.ru

Abstract background: One of the preservatives with antibacterial and antifungal properties is the food additive E211 - sodium benzoate. It's widely used in the food, pharmaceutical and cosmetology industries. At the same time, the question of its safety in relation to human health remains ambiguous. The effect of long-term administration of sodium benzoate on the morphological and functional features of the endocrine glands is practically not studied. In particular, there is almost no information regarding the morphological changes in the parathyroid glands under these conditions. In this regard, the aim of the study is to evaluate the ultramicroscopic changes in the chief cells of the parathyroid glands of mature rats after a 60-day administration of sodium benzoate.

Methods: The study involved 12 white mature male rats, of which 2 groups were formed. The group 1 consisted of animals treated intragastrically for 60 days with 0.9% saline solution (control group). The rats of the group 2 were injected with sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg of body weight under similar conditions. Sampling of the parathyroid glands for electron microscopic examination, processing, sectioning and contrasting were performed according to a standard protocol. **Results.** In animals treated for 60 days with sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg/body weight, the chief cells of the parathyroid glands have an oval or polygonal shape. The nucleus is located in the center of the cell, has irregular contours with invaginations of different depths. Most of the nucleus is occupied by heterochromatin with predominant localization under the karyolema. In the cytoplasm, the Golgi complex and the rough endoplasmic reticulum are poorly developed, and there are few free ribosomes. Numerous large mitochondria, mostly round and oval in shape, electron dense with unchanged cristae, occupied most of the cytoplasm. Light secretory granules had different sizes - from small to large. In the latter, heterogeneous content is visualized. There is a moderate amount of small and medium-sized lysosomes with a homogeneous electron-dense content. **Conclusion.** The above morphological changes in the chief cells of the

parathyroid gland in rats of the experimental group indicate a violation of the protein-synthetic function of cells and their energy supply due to the direct effect of sodium benzoate, as well as indirectly due to morphological changes in the parafollicular cells of the thyroid gland.

Key words: parathyroid gland, chief cells, ultrastructure, sodium benzoate.

Введение. В пищевой промышленности для увеличения сроков хранения пищевых продуктов широко применяются консерванты, которые подавляют активность бактерий и грибков. Одним из консервантов с антибактериальными и антигрибковыми свойствами является пищевая добавка E211 – бензоат натрия. Использование вышеупомянутого вещества не ограничивается только пищевой промышленностью; бензоат натрия также находит применение в фармацевтической промышленности и косметологии [1].

Однако, остается дискуссионным вопрос о безопасности данной пищевой добавки в отношении здоровья человека, поэтому продолжение изучения бензоата натрия позволит расширить и дополнить имеющиеся представления о его влиянии на организм.

Остается практически не изученным влияние длительного введения бензоата натрия на морфофункциональные особенности эндокринных желез, которые обеспечивают гуморальную регуляцию функций организма. В частности, практически полностью отсутствует информация, касающаяся морфологических изменений околощитовидных желез в данных условиях.

Цель исследования: оценить ультрамикроскопические изменения главных клеток околощитовидных желез половозрелых крыс после 60-ти дневного введения бензоата натрия.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования в эксперимент было введено 12 белых половозрелых крыс-самцов массой

200-250 г., взятых из вивария ГЗ «Луганский государственный медицинский университет».

Первую контрольную группу сформировали из 6 особей, которые ежедневно на протяжении 60-ти дней внутрижелудочно получали 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида.

Второй группе животных (также 6 животных) в аналогичных первой группе условиях вводили бензоат натрия в дозе 1000 мг/кг массы тела (бензоат натрия (производитель «Eastman Chemical B.V., Нидерланды, расфасовано на КП КОР «Фармацевтическая фабрика», г. Киев по заказу АТ «Эксимед»)).

Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленной Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [2]. Животные выводились из эксперимента методом декапитации. После извлечения околощитовидной железы ее измельчали на кусочки (1 мм³). Последние фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, с последующей обработкой в 1% тетроксиде осмия по G. Palade. После дегидратации в этаноле возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полимеризацию проводили в течении 36 часов при 60⁰С. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон», контрастировали в растворе уранилацетата и цитрата свинца по E. Reynolds и изучали под электронным микроскопом EM-125 с дальнейшим фотографированием [3].

Результаты и их обсуждение. У животных контрольной группы главные клетки околощитовидных желез неплотно прилегали друг к другу и имели овальную или полигональную форму. С одной стороны клетки прилегали к стенке фенестрированного капилляра. Ядро главных клеток имело неправильную форму, выявлялись инвагинации кариолемы. Гетерохроматин в виде узкого ободка располагался под мембраной ядра.

В цитоплазме данных клеток свободные рибосомы, комплекс Гольджи и короткая гранулярная эндоплазматическая сеть умеренно развиты и произвольно распределены в ней. Визуализировалось небольшое количество митохондрий, овальной или округлой формы. Встречались мелких размеров округлые темные гранулы, средних размеров темные и светлые гранулы, а также крупного размера неправильной формы светлые вакуольные тельца в периферической части цитоплазмы. Установленные ультрамикроскопические особенности главных клеток околощитовидных желез половозрелых крыс контрольной группы согласовываются с данными других исследователей [4, 5, 6].

У экспериментальных животных главные клетки имеют овальную или полигональную форму. Ядро располагается в центре клетки, имеет неправильные контуры с инвагинациями разной глубины. Большую часть ядра занимает гетерохроматин с преимущественной локализацией под кариолеммой. В цитоплазме комплекс Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть слабо развиты, мало свободных рибосом. Многочисленные митохондрии крупных размеров, в основном округлой и овальной формы, электронно-плотные с неизменными кристами, занимали большую часть цитоплазмы. Светлые секреторные гранулы имели разные размеры – от мелких до крупных. В последних визуализируется неоднородное содержимое. Встречается умеренное количество лизосом мелких и средних размеров с однородным электронно-плотным содержимым (Рис. 1).

По данным литературы, появление гигантских митохондрий в гепатоцитах печени имеет место при таких заболеваниях печени, как порфирия, синдром Жибера, вирусные гепатиты, хронический алкоголизм. Также гигантские митохондрии появляются в клетках экспериментальных животных при различных пищевых и фармакологических воздействиях. Локализация гигантских митохондрий не ограничивается только гепатоцитами печени, они также встречаются и в таких тканях, как сердечная поперечно-полосатая, скелетная, жировая и нервная [7]. В настоящей работе появление гигантских митохондрий в главных клетках

околощитовидных желез можно связать с установленным экспериментально влиянием бензоата натрия на ДНК митохондрий клеток [8].

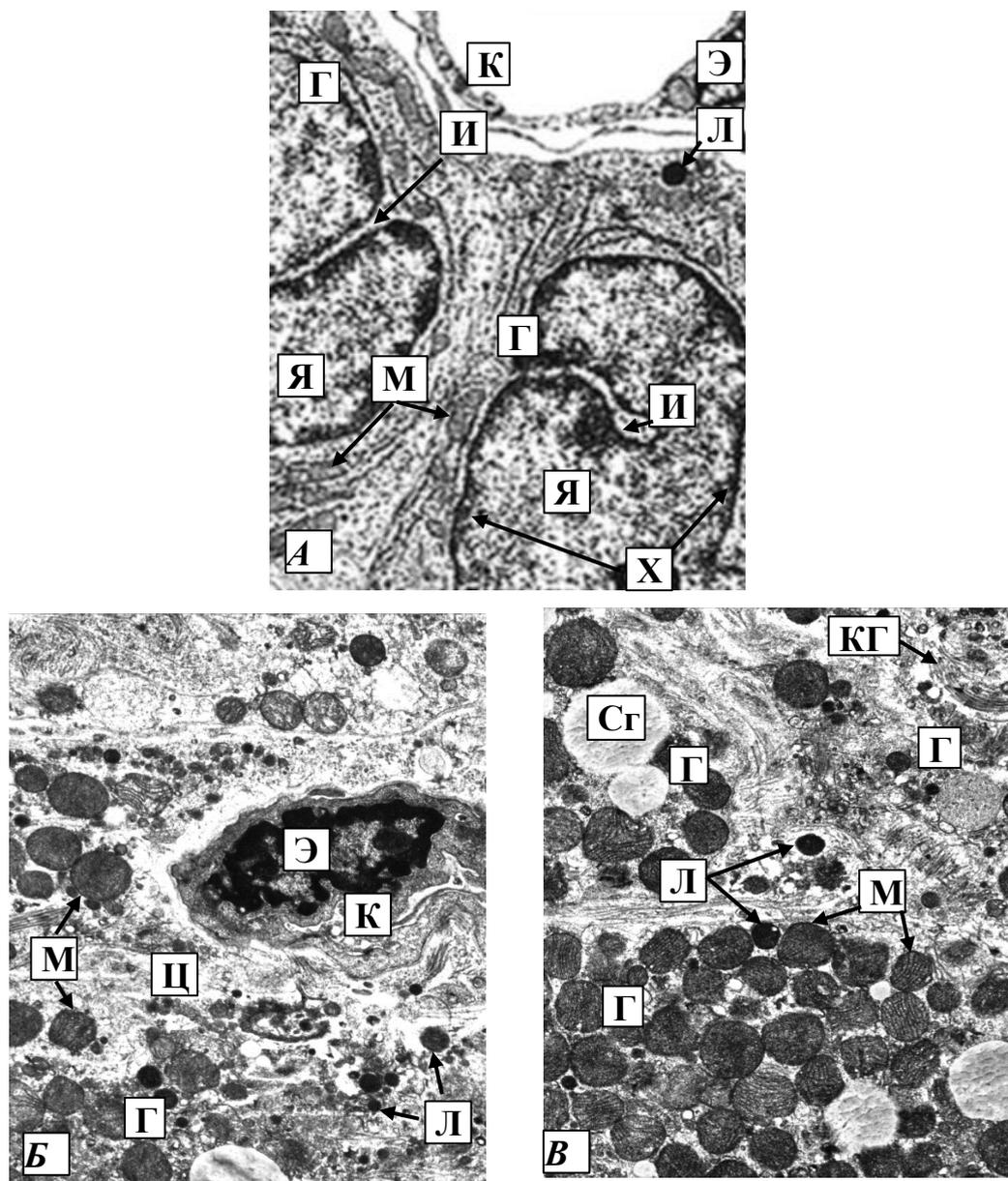


Рис. 1. Участок околощитовидной железы половозрелых крыс (а – контрольная группа, б,в – экспериментальная группа): Г – главная клетка, Я – ядро, Х – гетерохроматин, И – инвагинация в ядре, КГ – комплекс Гольджи, М – митохондрии, Сг – секреторная гранула, К – фенестрированный капилляр, Э – эндотелиоцит, Л – лизосомы. Увеличение $\times 16000$.

Также, слабое развитие белковосинтетического аппарата главных клеток околотитовидных желез – гранулярной эндоплазматической сети и рибосом вероятно является вторичным процессом-результатом морфологических изменений парафолликулярных клеток щитовидной железы после 60-ти дневного воздействия бензоата натрия. В нашей предыдущей работе было установлено, что последние имели локальное повреждение митохондрий, короткие и тонкие цистерны гЭПС с небольшим количеством рибосом на их внешней поверхности. Вышеизложенное свидетельствует о снижении секреторного потенциала парафолликулярных клеток и как следствие – уменьшение поступления кальция из кровотока в костную ткань. Последнее, вызывает повышение циркулирующего в крови кальция, и следовательно, уменьшение продукции паратгормона главными клетками околотитовидных желез.

Выводы.

1. Выявленные ультрамикроскопические особенности главных клеток околотитовидной железы у крыс контрольной группы в целом соответствуют таковым, описанным в литературе.

2. Установленные морфологические особенности главных клеток околотитовидной железы у крыс экспериментальной группы (преобладание гетерохроматина в ядре, слабое развитие гранулярной эндоплазматической сети, мало свободных рибосом, многочисленные крупные митохондрии, наличие в секреторных гранулах неоднородного содержимого) свидетельствуют о нарушении белковосинтетической функции клеток и их энергообеспечения.

3. Указанные выше изменения могут быть связаны с прямым воздействием бензоата натрия на главные клетки, а также опосредованно вследствие морфологических изменений парафолликулярных клеток щитовидной железы.

Список литературы:

1. Gul, O., Dervisoglu, M. Investigation of Sodium Benzoate and Potassium Sorbate Content and Evaluation of Microbiological Parameters of Fresh Kashar Cheeses. *Korean J. Food Sci.*, 33(4):549-554, 2013. doi: <http://dx.do.org/10.5851/kosfa.2013.33.4.549>
2. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012. 276:0033: 0079: EN: PDF
3. Reynolds, E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *Journal of cell biology*, 17:208-212, 1963.
4. Chen, H., Hayakawa, D., Emura, S., Ozawa, Y., Taguchi, H., Yano, R., Shoumura, S. Effect of low calcium diet on the ultrastructure of the rat parathyroid gland. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 78(5):153-159, 2001. doi: 10.2535/ofaj1936.78.5_153.
5. Abdelhafez, A.M., Eltony, S.A., Abdelhameed, S.Y., Elgayar, S.A. Effect of maternal nicotine/thiocyanate exposure during gestational period upon pituitary, thyroid and parathyroid function/morphology of 1-month-old rat offspring. *J Endocrinol Invest.*, 37(5):455-465, 2014. doi: 10.1007/s40618-013-0043-8.
6. Suttie, A. *Boorman's Pathology of the Rat, reference and Atlas*. 2nd Edition, Academic Press, 2018.
7. Shami, G.J., Cheng, D., Verhaegh, P., Koek, G., Wisse, E., Braet, F. Three-dimensional ultrastructure of giant mitochondria in human non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 11:3319, 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82884-z>
8. Piper, J.D., Piper, P.W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(5):868-880, 2017. doi: 10.1111/1541-4337.12284

**Никишина Нина А., Иванов Александр В., Пучков Вячеслав И.
(Курск, Россия)**

**Вклад курских гистологов в развитие эндокринологии в XX
веке**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/25>

Адрес: Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Россия

Электронная почта: Нина А. Никишина* – nan2008@mail.ru;
Александр В. Иванов - anatomy@mail.ru; Вячеслав И. Пучков -
vspuchkov21@gmail.com; Анна С. Ванжа - surikova.anneta@mail.ru, Таисия
Р. Колесникова - tasya_2002@mail.ru, Анастасия Ю. Бровченко -
nastya.brovchenko.03@mail.ru, Андрей О. Ветров -
andreyvetrov2016@yandex.ru, Иван И. Гелеван - gelevanez@mail.ru

Актуальность. Учёные-гистологи Курского государственного медицинского института внесли значительный вклад в развитие учения о согласованной работе внутренних органов с помощью желез внутренней секреции. Целью статьи являлся обзор научных результатов в области эндокринологии, полученных учёными кафедры гистологии Курского государственного медицинского института.

Материалы и методы исследований. В работе использовались историко-генетический и историко-системные методы исследования. Материалами исследования являлись опубликованные работы сотрудников кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии и экспонаты музея Курского государственного медицинского университета.

Результаты исследований. И.Д. Рихтер разработали методику искусственной стимуляции созревания яйцеклеток с помощью подкожной имплантации гипофиза. И.Д. Рихтер является автором первой монографии на русском языке, посвященной строению молочных желез, их филогенезу и онтогенезу. И.Д. Рихтер и Л.Н. Моралёв показали процессы регенерации

экзокринной эндокринной частей поджелудочной железы после гипо-, гипертермий и ишемических воздействий.

З.Н. Горбацевич и В.В. Яглов показали различия между клетками, вырабатывающими адреналин и норадреналин. Выявили, что клетки, располагающиеся по периферии мозгового вещества надпочечников, вырабатывают преимущественно норадреналин, и секреторный цикл этих клеток составляет около 5-7 дней. Клетки центральной части вырабатывают адреналин, являются более многочисленными и их секреторный цикл составляет около 3 дней.

З.Н. Горбацевич и В.П. Жарков показали, после удаления 2/3 части поджелудочной железы, наблюдается гипертрофия клеток пучковой зоны коры надпочечников, и на 30-е сутки начинается некроз пучковой зоны. Стабилизация функций надпочечников, после резекции 2/3 части поджелудочной железы, происходит приблизительно через 3-4 месяца.

Р.Т. Бойко изучал последствия глубокой гипотермии (20-22 °С) на функцию аденогипофиза и функцию половых желез. Показал, что у половозрелых крыс-самок при температуре тела сниженной до 20-22 °С, концентрация фолликулостимулирующего гормона в аденогипофизе крыс-самок и крыс-самцов повышается, концентрация лютеинизирующего гормона в аденогипофизе крыс-самок и крыс-самцов понижается.

Заключение. Таким образом, Курскими гистологами было накоплено множество фактов синергетического функционирования внутренних органов и установлены множественные гистофизиологические корреляции в их строении. Показаны гуморальные связи между работой внутренних органов и механизмы регенерации желез внутренней секреции после ряда экспериментальных воздействий: ишемии, гипо- и гипертермии.

Ключевые слова: Курский государственный медицинский институт, железы внутренней секреции, эндокринология

**Nina A. Nikishina, Alexander V. Ivanov, Vyacheslav I. Puchkov
(Kursk, Russia)**

**The contribution of histologists of Kursk state medical university to
endocrinology in the XX century**

Address: Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State
Medical University, Russia

E-mail: Nina A. Nikishina* – nan2008@mail.ru; Alexander V. Ivanov -
anatomy@mail.ru; Vyacheslav I. Puchkov - vspuchkov21@gmail.com; Anna S.
Vanzha - surikova.anneta@mail.ru, Taisiya R. Kolesnikova -
tasya_2002@mail.ru, Anastasia Yu. Brovchenko -
nastya.brovchenko.03@mail.ru, Andrey O. Vetrov -
andreyvetrov2016@yandex.ru, Ivan I. Gelevan - gelevanez@mail.ru

Abstract Background: Histologists of the Kursk State Medical Institute made a significant contribution to the development of the doctrine of the coordinated work of internal organs with the help of endocrine glands. The purpose of the article was to review the scientific results in the field of endocrinology obtained by scientists of the Department of Histology of the Kursk State Medical Institute.

Methods. The work used historical-genetic and historical-system methods of research. The materials of the study were the published works of the staff of the Department of Histology, Embryology, Cytology and the exhibits of the museum of the Kursk State Medical University.

Results. I.D. Richter developed a technique for artificial stimulation of egg maturation using subcutaneous implantation of the pituitary gland. I.D. Richter is the author of the first monograph in Russian on the structure of the mammary glands, their phylogeny and ontogenesis. I.D. Richter and L.N. Moralev showed the processes of regeneration of the exocrine endocrine parts of the pancreas after hypo-, hyperthermia and ischemic effects.

Z.N. Gorbatshevich and V.V. Yaglov showed differences between the cells that produce adrenaline and norepinephrine. It was found that the cells located

on the periphery of the adrenal medulla produce mainly norepinephrine, and the secretory cycle of these cells is about 5-7 days. The cells of the central part produce adrenaline, are more numerous and have a secretory cycle of about 3 days.

Z.N. Gorbatshevich and V.P. Zharkov showed that after removal of 2/3 of the pancreas, hypertrophy of the cells of the fascicular zone of the adrenal cortex is observed, and on the 30th day necrosis of the fascicular zone begins. Stabilization of the functions of the adrenal glands, after resection of 2/3 of the pancreas, occurs in approximately 3-4 months.

R.T. Boyko studied the effects of deep hypothermia (20-22 °C) on the function of the adenohypophysis and the function of the gonads. He showed that in mature female rats at body temperature reduced to 20-22 °C, the concentration of follicle-stimulating hormone in the adenohypophysis of female and male rats increases, the concentration of luteinizing hormone in the adenohypophysis of female and male rats decreases.

Conclusion. Thus, the Kursk histologists have accumulated many facts of the synergistic functioning of internal organs and established multiple histophysiological correlations in their structure. The humoral connections between the work of internal organs and the mechanisms of regeneration of the endocrine glands after a number of experimental effects are shown: ischemia, hypo- and hyperthermia.

Keywords: Kursk State Medical Institute, endocrine glands, endocrinology

Актуальность исследования. Учение о железах внутренней секреции наряду с фундаментальной важностью для медицины и биологии имеет непосредственное прикладное значение для каждой из медицинских специальностей. Эндокринология объясняет причину конституциональных болезней; учение о гормонах лежит в основе теории стресса и объясняет психосоматические заболевания; гормоны регулируют обмен ионов натрия, калия, и кальция, которые в свою очередь определяют функции

нервной системы, работу мышц и состояние костей скелета. Чтобы не нарушать гормональный баланс и, как следствие, тонкую регуляцию всего многообразия гомеостатических состояний организма человека, практикующие врачи стараются максимально сохранять ткани эндокринных желез при выполнении радикальных операций, а при невозможности этого – корректировать гормональную недостаточность с помощью заместительной медикаментозной терапии.

Учение о железах внутренней секреции начало активно развиваться в конце XIX века и на протяжении всего XX века это направление исследований было одним из самых актуальных. Значительный вклад в изучение гистофизиологии желез внутренней секреции и их способности к репаративной регенерации был внесен сотрудниками кафедры гистологии Курского государственного медицинского института. И в настоящей статье приводится исторический обзор научных исследований учёных кафедры гистологии Курского государственного медицинского института с 1935 г. до начала 2000 -х годов.

Материалы и методы исследований. В работе использовались историко-генетический и историко-системные методы исследования. Материалами исследования являлись опубликованные работы сотрудников кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, экспонаты музея и собрание библиотеки Курского государственного медицинского университета.

Вклад сотрудников кафедры гистологии Курского государственного медицинского института в эндокринологию. С 1945 г. по 1955 г. кафедру гистологии Курского государственного медицинского института возглавляла д.б.н., профессор Ирина Дмитриевна Рихтер, представительницей научной школы Догеля-Немилова. И.Д. Рихтер совместно со своим учителем, профессором А.В. Немиловым стоит у истоков становления гистофизиологии репродуктивных органов в нашей стране.

И.Д. Рихтер и А.В. Немилов изучали строение молочных желез у различных пород крупного рогатого скота и показали наличие

множественных корреляций строения и функций секреторного эпителия молочных желез, эпителия выстилающего протоки молочных желез с производительностью молока и его жирностью [1, 2].

Изучали строение сперматогенного эпителия и разрабатывали способы гормональной стимуляции сперматогенеза. Разработали методику контроля за созреванием фолликулов в яичниках и способы стимуляции оогенеза. С целью искусственной стимуляции созревания яйцеклеток И.Д. Рихтер и А.В. Немилов разработали методику трансплантации гипофиза. Гипофиз подсаживали подкожно, и это значительно стимулировало кладку яиц у лягушек, у крыс и мышей значительно увеличивался объем полового аппарата. И.Д. Рихтер является автором первой монографии на русском языке, посвященной строению молочных желез, их филогенезу и онтогенезу [2].

Совместно с Л.Н. Моралёвым, И.Д. Рихтер изучала способность поджелудочной железы к регенерации, после травматических воздействий, а также после гипо- и гипертермических воздействий. В 1957 г. они показали, что гипертермия (50°C – 55°C), в первые же часы, вызывает угнетение секреции клетками экзокринной части. В клетках изменяется форма ядер, ацинозные клетки теряют рибонуклеопротеиды, в них появляются белковые включения, богатые рибонуклеиновой кислотой. В течение нескольких дней начинается перестройка эпителиальной ткани железы. Клетки ацинусов начинают больше напоминать клетки выводных протоков. Некоторые клетки начинают делиться митозом. В клетках выводных протоков появляются признаки секреторной активности. После прекращения высокотемпературного воздействия активность клеток начинает восстанавливаться, те клетки, которые начали перестройку своей активности восстанавливаются медленнее, а часть клеток атрофируется [3].

Гипотермические воздействия вызывают более выраженные изменения в строении ациноцитов. В них наблюдается образование больших вакуолей и перестройка ядер. Наблюдается инфильтрация соединительной ткани лимфоцитами и отек фиброзной ткани.

Соединительная ткань начинает разрастаться и врастает между дольками, создавая картину аналогичную при циррозе печени. И.Д. Рихтер и Л.Н. Моралёв показали, что гипо- и гипертермические воздействия лучше переносят клетки островков Лангерганса. Изучая воздействие временной ишемии на клетки поджелудочной железы, И.Д. Рихтер и Л.Н. Моралёв показали, что это приводит к изменению стромы поджелудочной железы, обильной инфильтрации стромы лимфоцитами и усилению коллагеногенеза. В протоках отмечается гибель части эпителиальных клеток. В ацинусах часть клеток погибает, часть клеток начинает делиться митозом. Длительные нарушения кровообращения около 7-8 часов, приводят к атрофии и некрозу клеток экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы с появлением очагов некроза, напоминающих цирроз печени. Островки Лангерганса более устойчивы к ишемическим воздействиям. Также более устойчивым к ишемическим воздействиям является эпителий, выстилающий протоки поджелудочной железы. В 1957 г. Л.Н. Моралёв защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Материалы к вопросу о реактивности тканей поджелудочной железы» [3].

С 1955 г. по 1974 г. кафедру гистологии Курского государственного медицинского института возглавляла д.б.н., профессор Зоя Николаевна Горбачевич, представительница научной гистологической школы Догеля-Дейнека.

С 1963 г. по 1966 г., З.Н. Горбачевич, совместно с В.В. Ягловым в его диссертационном исследовании изучали секреторную активность клеток надпочечников и показали асинхронность в их активности и выделили четыре фазы в секреторной активности надпочечников: 1) фазу образования катехоламинов, 2) фазу накопления, 3) фазу обеднения секреторных гранул, 4) фазу выделения катехоламинов.

Они показали различия между клетками, вырабатывающими адреналин и норадреналин. Выявили, что клетки, располагающиеся по периферии мозгового вещества надпочечников, вырабатывают преимущественно норадреналин, и секреторный цикл этих клеток составляет около 5-7 дней. Клетки центральной части вырабатывают

адреналин, являются более многочисленными и их секреторный цикл составляет около 3 дней. Их исследования показали, что в крови адреналин и норадреналин переносятся в связанном состоянии на поверхности эритроцитов. В 1966 г В.В. Яглов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Цитологическое и гистохимическое исследование секреторной деятельности хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечника» [4, 5].

С 1967 г. по 1971 г. З.Н. Горбацевич совместно с аспирантом В.П. Жарковым изучала последствия гипогликемии для секреторной активности клеток надпочечников. Гипогликемия создавалась резекцией большей части поджелудочной железы. Показали, что на 10 сутки после резекции 2/3 части поджелудочной железы происходит активация секреторной активности клеток мозгового вещества надпочечников. Из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников адреналин, в них увеличивается содержание РНК, митохондрий и значительно увеличивается размер комплекса Гольджи [4, 5].

З.Н. Горбацевич и В.П. Жарков показали, после удаления 2/3 части поджелудочной железы, наблюдается гипертрофия клеток пучковой зоны коры надпочечников, т.е. в клетках, которые синтезируют глюкокортикоиды, регулирующие углеводный обмен. После резекции 2/3 части поджелудочной железы, в секреторных клетках пучковой зоны коры надпочечников увеличивается концентрация митохондрий, увеличивается количество РНК, снижается концентрация фосфолипидов, липидов и аскорбиновой кислоты и увеличивается секреция глюкокортикоидов. Однако, на 30-е сутки постепенно начинается некроз пучковой зоны и на 30-е сутки это уже очень заметно. Стабилизация функций надпочечников, после резекции 2/3 части поджелудочной железы, происходит приблизительно через 3-4 месяца. З.Н. Горбацевич и В.П. Жарков показали, что после резекции 2/3 части поджелудочной железы в течение 30 дней происходит гипертрофия и гиперплазия островков Лангерганса, в которых значительно повышается количество β -клеток [4, 5].

С 1977 г. по 1984 г. кафедру гистологии Курского государственного

медицинского института возглавлял д.м.н., профессор Рафаил Тимофеевич Бойко, представитель научной школы Алёхина-Лисогор. Совместно, Р.Т. Бойко, О.П. Лисогор и Б.В. Алёшин изучали последствия глубокой гипотермии (20-22 °С) на функцию аденогипофиза и функцию половых желез. Показали, что у половозрелых крыс-самок при температуре тела сниженной до 20-22 °С, концентрация фолликулостимулирующего гормона в аденогипофизе крыс-самок и крыс-самцов повышается, концентрация лютеинизирующего гормона в аденогипофизе крыс-самок и крыс-самцов понижается.

Заключение. Таким образом, ученые-гистологи Курского государственного медицинского института внесли значительный вклад в развитие учения о согласованной работе внутренних органов с помощью желез внутренней секреции. Курскими гистологами было накоплено множество фактов синергетического функционирования внутренних органов и установлены множественные гистофизиологические корреляции в их строении. Показаны гуморальные связи между работой внутренних органов и механизмы регенерации желез внутренней секреции после ряда экспериментальных воздействий: ишемии, гипо- и гипертермии.

Список литературы

1. Иванов А.В., Коротько Т.Г., Никишина Н.А. Из истории кафедры гистологии Курского государственного медицинского университета // ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 2018. С. 152. Ivanov A.V., Korot'ko T.G., Nikishina N.A. Iz istorii kafedry gistologii Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta // FGBOU VO KGMU Minzdrava Rossii. 2018. S. 152.
2. Иванов А.В., Никишина Н.А., Коротько Т.Г. Памяти Ирины Дмитриевны Рихтер (1895–1972): К 125-летию со дня рождения // Историко-биологические исследования. 2020. Т. 12. № 2. С. 126 - 139. doi 10.24411/2076-8176-2020-12010 Ivanov A.V., Nikishina N.A., Korot'ko T.G. Pamiati Iriny Dmitrievny Rikhter (1895–1972): K 125-letiiu so dnia rozhdeniia //

Istoriko-biologicheskie issledovaniia. 2020. T. 12. № 2. S. 126 - 139. doi 10.24411/2076-8176-2020-12010

3. Иванов А.В., Никишина Н.А., Коротько Т.Г. Преподаватели КГМУ (к 90-летию со дня рождения Льва Николаевича Моралёва) // Коллекция гуманитарных исследований. 2019. № 1 (16). С. 6-11. Ivanov A.V., Nikishina N.A., Korot'ko T.G. Prepodavateli KGMU (k 90-letiiu so dnia rozhdeniia L'va Nikolaevicha Moralëva) // Kolleksiia gumanitarnykh issledovaniĭ. 2019. № 1 (16). S. 6-11.

4. Иванов А.В., Никишина Н.А., Затолокина М.А., Пучков В.И. Нейроморфологические исследования на кафедре гистологии и эмбриологии Курского государственного медицинского института в XX веке // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11. № 1. С. 84-93. Ivanov A.V., Nikishina N.A., Zatolokina M.A., Puchkov V.I. Neĭromorfologicheskie issledovaniia na kafedre gistologii i ěmbriologii Kurskogo gosudarstvennogo medĭtsinskogo instituta v KHKH veke // ZHurnal anatomii i gistopatologii. 2022. T. 11. № 1. S. 84-93.

5. Никишина Н.А., Иванов А.В., Затолокина М.А. Проблемы морфогенеза и регенерации в исследованиях курских гистологов в XX веке // Материалы Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета «Университетская наука: взгляд в будущее». Т. 2. Курск, 2022. С. 24-29. Nikishina N.A., Ivanov A.V., Zatolokina M.A. Problemy morfogeneza i regeneratsĭii v issledovaniiax kurskikh gistologov v KHKH veke // Materialy Mezhdunarodnoĭ nauchnoĭ konferentsĭii, posviashchennoĭ 87-letiiu Kurskogo gosudarstvennogo medĭtsinskogo universiteta «Universitetskaia nauka: vzgliad v budushchee». T. 2. Kursk, 2022. S. 24-29.

Османов Р.Э. (Тамбов, Россия)

Системный клеточный иммунитет и развитие катаракты

Адрес: Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова», Россия

Электронная почта: vitalaxen@mail.ru

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/26>

Аннотация: Среди причин нарушения зрения катаракта занимает значительный удельный вес, что указывает на необходимость изучения причин ее развития, в структуре которых в последние годы отводится важная роль нарушению иммунорегуляторных реакций. Однако участие составляющих системного клеточного иммунитета в формировании различных форм катаракты остается практически неизвестным.

Методы: Работа выполнена в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» у 63 пациентов с ядерной зрелой катарактой. Контролем служили 47 пациентов аналогичного возраста с отсутствием офтальмологических заболеваний, в том числе катаракты. Определение кластеров дифференцировки клеток выполняли на цитометре BD FACS Canto II.

Результаты: Среди параметров системного клеточного иммунитета у пациентов, страдающих зрелой ядерной катарактой, наиболее выраженные изменения присущие содержанию В-лимфоцитов. В результате выполненного фенотипирования клеток установлено статистически значимое снижение абсолютного количества CD 19⁺, относительного числа CD 19⁺, абсолютного содержания CD 3⁺. Напротив, в крови больных со зрелой ядерной катарактой существенно возросло абсолютное число CD 56⁺.

Заключение. Полученные сведения свидетельствуют о более существенном влиянии ядерной катаракты на уменьшение абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов и в меньшей степени – на

снижение абсолютного числа лимфоцитов, абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, катаракта

Ruslan E. Osmanov (Tambov, Russia)

Systemic cellular immunity and cataract development

Address: S.N. Fedorov National Medical Research Center “Eye Microsurgery”, Tambov, Russia

Email: vitalaxen@mail.ru

Abstract Background: Among the causes of visual impairment, cataract occupies a significant share, which indicates the need to study the causes of its development, in the structure of which in recent years an important role has been assigned to the violation of immune-regulatory reactions. However, the participation of components of systemic cellular immunity in the formation of various forms of cataracts remains virtually unknown.

Methods: The work was performed in the Tambov branch of the Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery in 63 patients with nuclear mature cataract. The control consisted of 47 patients of similar age with no ophthalmic diseases, including cataracts. The determination of cell differentiation clusters was performed on a BD FACS Canto II cytometer.

Results: Among the parameters of systemic cellular immunity in patients suffering from mature nuclear cataract, the most pronounced changes are inherent in the content of B-lymphocytes. As a result of the performed phenotyping of cells, a statistically significant decrease in the absolute number of CD 19+, the relative number of CD 19+, and the absolute content of CD 3+ was found. On the contrary, the absolute number of CD 56+ increased significantly in the blood of patients with mature nuclear cataract.

Conclusion: The data obtained indicate a more significant effect of nuclear cataract on a decrease in the absolute and relative content of B-

lymphocytes and, to a lesser extent, on a decrease in the absolute number of lymphocytes, absolute and relative content of T-lymphocytes.

Keywords: cellular immunity, cataract

Одной из распространенных причин нарушения зрения выступает катаракта, среди причин развития которой в настоящее время всё больший интерес представляют нарушения в системном клеточном иммунитете [1].

Цель исследования – изучение ассоциации параметров системного клеточного иммунитета с развитием зрелой катаракты.

Работа выполнена в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» у 63 пациентов с ядерной зрелой катарактой. Контролем служили 47 пациентов аналогичного возраста с отсутствием офтальмологических заболеваний, в том числе катаракты. Определение кластеров дифференцировки клеток выполняли на цитометре BD FACS Canto II [2].

Среди параметров системного клеточного иммунитета у пациентов, страдающих зрелой ядерной катарактой, наиболее выраженные изменения присущи содержанию В-лимфоцитов (CD 19⁺). Это относится как к абсолютному количеству В-лимфоцитов крови, так и их относительному со статистически значимым различием в обоих случаях. Абсолютное и относительное содержание субпопуляции В-лимфоцитов в крови при развитии зрелой ядерной катаракты статистически значимо и максимально уменьшилось по отношению ко всем другим анализируемым субпопуляциям клеток, причем в равной степени для абсолютного числа и относительного содержания CD 19⁺. Значительно у пациентов с наличием ядерной катаракты на системном уровне снизилось абсолютное число общей популяции Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами аналогичного возраста, не имевших на момент обследования и в анамнезе каких-либо офтальмологических заболеваний. Статистически значимо, но в меньшей степени у пациентов с наличием зрелой ядерной катаракты

уменьшилось относительное содержание общего кластера Т-лимфоцитов (CD3⁺), чем абсолютное количество этих иммунных клеток. Указанные выше изменения системного клеточного иммунитета привели к статистически значимому уменьшению иммунорегулярного индекса у пациентов, страдающих зрелой ядерной катарактой по сравнению с группой возрастного контроля.

Развитие зрелой ядерной катаракты, как свидетельствуют полученные результаты, сопровождается статистически значимым уменьшением абсолютного числа CD45⁺. Наряду с этим на системном уровне среди рассматриваемых параметров клеточного иммунитета установлено статистически значимое повышение абсолютного и относительного числа кластера CD56⁺, то есть натуральных киллеров и особенно сказанное относительно к абсолютному содержанию CD56⁺ в крови. Содержание CD4⁺ и CD8⁺ как в абсолютных величинах, так и в относительных величинах у больных со зрелой ядерной катарактой по сравнению с лицами того же возраста с отсутствием офтальмологической патологии в анамнезе и в настоящее время на системном уровне не имело статистически значимых различий.

Таким образом, при сформировавшейся зрелой ядерной катаракте в крови пациентов происходит значительное уменьшение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов и в меньшей степени снижение абсолютного числа лимфоцитов, абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, снижение иммунорегулярного индекса при одновременном повышении абсолютного и относительного количества естественных киллеров.

Список литературы

1. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Яблоков М.М., Москалева Е.О., Москалев А.А. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Научные результаты биомедицинских

исследований. 2021. – Т. 7, № 3. – С. 451-460. Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Yablkov M.M., Moskaleva E.O., Moskalev A.A. Allostaticheskaya nagruzka kak sposob ob"ektivizacii vozrastnoj zhiznesposobnosti pacientov s oftal'mopatologiej. Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij., 7(3):451-460, 2021.

2. Агарков Н.М., Чухраёв А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов // Медицинская иммунология. 2019. - Т. 21, № 6. - С. 1163-1168. Agarkov N.M., Chukhraev A.M., Yablokova N.V. Diagnostika i prognozirovanie pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy po urovnyu mestnyh citokinov. Medicinskaya immunologiya., 21(6):1163-1168, 2019.

Петрова Елена С., Колос Елена А. (Санкт-Петербург, Россия)

Иммуногистохимическое исследование периневрия

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/27>

Адрес: Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Электронная почта Елена С. Петрова: iempes@yandex.ru*

Елена А. Колос: koloselena1984@yandex.ru

Аннотация: Актуальность исследования периневральной оболочки периферических нервных проводников связана с недостатком знаний о механизмах регуляции гемато-неврального барьера, который обеспечивает нормальное функционирование нерва, а клетки, его формирующие, принимают участие в регенерации нерва. Целью настоящего исследования явилось изучение распределения белка плотных клеточных контактов клаудина-1 в седалищном нерве крысы в норме и после травмы.

Методы: Клаудин-1 экспрессируется в периферической и центральной нервной системе как основной белок гемато-неврального барьера и гемато-энцефалического барьера. Объектом настоящего исследования служили седалищные нервы крыс Вистар в норме и после наложения лигатуры (40 с). Для иммуногистохимического выявления клаудина-1 в нерве крысы применяли кроличьи поликлональные антитела. Иммуногистохимические реакции проводили на парафиновых срезах.

Результаты: Показано, что клетки периневрия периферических нервных проводников крысы, участвующие в формировании гемато-нервного барьера, можно исследовать на парафиновых гистологических срезах нерва с помощью иммуногистохимического выявления белка плотных контактов клаудина-1 как в норме, так и после повреждения. Показано, что клаудин-содержащие структуры выявляются в слоях клеток

периневральной оболочки, граничащих с эндоневрием и субпериневральным пространством, а также вокруг некоторых микрососудов эндоневрия.

Заключение. Описанная методология перспективна для оценки состояния периневрия и гемато-неврального барьера поврежденного нерва и может быть использована при диагностике заболеваний, связанных с травмой нервных проводников. В дальнейшем она будет использована для изучения изменения периневрия при различных повреждениях и при разработке методов стимуляции регенерации нерва с использованием клеточной терапии.

Ключевые слова: нерв, клаудин-1, периневрий, иммуногистохимия

Elena S. Petrova, Elena A. Kolos (Saint-Peterburg, Russia)
Immunohistochemical study of the perineurium

Address: Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System of the Department of General and Special Morphology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

E-mail: Elena S. Petrova: iempes@yandex.ru*

Elena A. Kolos: koloselena1984@yandex.ru

Abstract Background: The importance of research on the peripheral nerve perineurial sheath is explained by an insufficient information on the mechanisms of blood-neural barrier regulation. This barrier ensures the normal functioning of the nerve and the cells that form it take part in the regeneration of the nerve. The aim of this study was to investigate the distribution of tight junction protein - claudin-1 in the intact and damaged sciatic nerve of the rat.

Methods: Claudin-1 is expressed in the peripheral and central nervous systems as the major protein of the blood-neural barrier and the blood-brain barrier.

Intact sciatic nerves of Wistar rats and sciatic nerves after ligation (40 s) were the object of this study. Rabbit polyclonal antibodies were used for immunohistochemical detection of claudin-1 in rat nerves. **Results:** It has been shown that rat perineurial cells involved in the formation of the blood-nerve barrier can be studied using immunohistochemical detection of the claudin-1 tight junction protein on paraffin histological sections in both intact and injured nerve. It was also found that claudin-containing structures are detected in the perineurium layers bordering the endoneurium and subperineural space, as well as around some microvessels of the endoneurium. **Conclusion:** The described method is a promising assessment technique to study the perineurium and the blood-neural barrier of the damaged nerve after compression and can be used in the diagnosis of diseases associated with traumatic nerve damage. This technique is supposed to be used to study changes in the perineurium after various types of peripheral nerve injuries and to develop a methods to promote nerve regeneration using cell therapy.

Keywords: nerve, claudin-1, perineurium, immunohistochemistry

Периферические нервные проводники позвоночных животных и человека состоят из нервных волокон и окружающих их эндоневральной, периневральной и эпиневральной оболочек [обзоры: Petrova & Kolos, 2022, Siemionow & Brzezicki, 2009]. Гомеостаз эндоневрия нерва поддерживается за счет гемато-неврального барьера [Mizisin & Weerasuriya, 2011]. Главными компонентами гемато-неврального барьера в органах ПНС являются внутренние слои периневрия, регулирующие поток элементов интерстициальной жидкости между эпиневрием и эндоневрием, и эндоневральные микрососуды, которые контролируют проникновение из кровотока в эндоневральное пространство ионов, растворенных питательных веществ, воды, макромолекул и лейкоцитов [Ubogu, 2020]. Эндоневральное пространство простирается от спинномозгового корешка до периферических нервных окончаний и защищено от проникновения веществ, которые могут нарушать или блокировать нервную проводимость, а также от проникновения потенциальных канцерогенов

[Ubogu, 2020]. Однако молекулярные механизмы регуляции изменения гемато-неврального барьера и дисфункция эндотелиальных клеток эндоневрия остаются малоизученными. Исследованию белков плотных контактов между клетками нерва после повреждения посвящены лишь единичные работы [Hirakawa et al., 2003; Reinhold et al., 2018].

Цель настоящего исследования состояла в изучении распределения белка клаудина-1 в седалищном нерве крысы в норме и после травмы.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах Вистар (n=9). Все эксперименты проводились в соответствии с международными правилами Европейской декларации о гуманном обращении с животными.

Исследование выполнялось в рамках государственного задания Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБНУ «ИЭМ» и было одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 3/19 от 25.04.2019). Седалищные нервы крыс на уровне верхней трети бедра повреждали путем наложения лигатуры в течение 40 с при использовании эфирного наркоза. Через 7, 21 сут после операции животных выводили из эксперимента с помощью передозировки наркоза, выделяли сегменты седалищных нервов размером 1,5 см, материал фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида [Grigorev & Korzhevskii, 2018] и после соответствующей обработки заливали в парафин. Структуры, содержащие белок плотных контактов клаудин-1 выявляли с помощью поликлональных антител к клаудину-1 (SpringBioscience). В качестве вторичных антител применяли реагенты из набора Reveal Polyvalent HRP/DAB Detection System kit (SpringBioscience, США). Гистологические препараты анализировали с использованием светового микроскопа Leica DM750 (Германия) и цифровой камеры ICC50 (Leica, Германия).

Результаты и их обсуждение. Клаудины – это молекулы межклеточной адгезии, которые располагаются в области плотных клеточных контактов и участвуют в сохранении клеточного гомеостаза, в

передаче межклеточных сигналов и в организации цитоскелета [Tsukita et al., 2019]. Клаудин-1 (Cldn1) экспрессируется в периферической и центральной нервной системе как основной белок гемато-неврального барьера и гемато-энцефалического барьера. Анализ продольных срезов через интактный седалищный нерв половозрелой крысы показал, что Cldn1-иммунопозитивные структуры идентифицируются в области периневральной оболочки на всем протяжении нервных стволов. Во все изученные сроки после повреждения нам также удалось выявить Cldn⁺ структуры. В проксимальном сегменте они не отличались от интактного нерва, в дистальном располагались фрагментарно: в некоторых участках периневрия отсутствовали. На рисунке 1а представлен поперечный срез через седалищный нерв крысы на уровне бедра. Можно видеть, что он состоит из четырех нервных стволиков, каждый из которых четко определялся благодаря выявлению периневральной оболочки. Периневральная оболочка седалищного нерва крысы состоит из двух частей. Со стороны эпинеургии в ней преобладают коллагеновые волокна, сходные с коллагеновыми волокнами эпинеургии. Со стороны эндонеургии она представлена несколькими слоями уплощенных клеток полигональной формы. Для слоя клеток, непосредственно граничащего с эндонеургией, характерно наличие плотных контактов, содержащих Cldn-1. Этот слой клеток периневрия участвует в формировании гемато-неврального барьера. Вторым компонентом гемато-неврального барьера служит эндотелий эндонеуральных микрососудов. Считается, что плотные контакты между эндотелиоцитами кровеносных сосудов эндонеургии образованы такими же белками, что и контакты между соседними периневральными клетками (окклюдин, Cldn-1, Cldn-5, белки ZO-1 и ZO-2) [Uboji, 2020]. Нам не удалось выявить их с помощью маркера Cldn-1. По-видимому, это связано с тем, что такие контакты содержат в бóльшем количестве другие белки.

Иммуногистохимическое исследование периневральной оболочки при большом увеличении микроскопа показало, что распределение

клаудина в ней неравномерно. В некоторых местах Cldn-1⁺окрашивание образует зигзагообразные структуры (рис. 1, в).

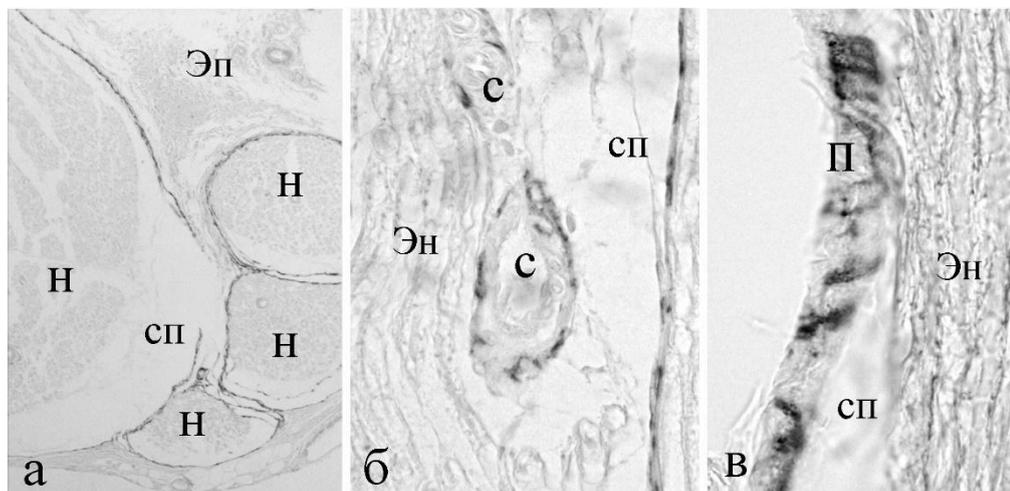


Рис.1. Клаудин-1-иммунопозитивные структуры в седалищном нерве крысы. Н – нервный ствол, Эн – эндоневрий, Эп – эпиневррий, С – кровеносный сосуд, П – периневрий, СП – субпериневральное пространство. Иммуногистохимическая реакция на клаудин-1. Ув.:x100 (а), x400 (б), x1000 (в)

Исследования, посвященные строению периневральной оболочки позвоночных животных и человека показали, что микрососуды, проникающие из эпиневральной оболочки нервного ствола в эндоневральную, приобретают в эндоневрии своеобразное окружение из периневральных клеток [Akert et al., 1976]. На некоторых срезах нам удалось обнаружить такое окружение сосудов с помощью выявления Cldn1 (рис. 1, б).

Актуальность исследования проницаемости гемато-неврального барьера и структурных особенностей формирующих его клеток обусловлена тем, что его нарушение приводит к серьезным заболеваниям [Petrova & Kolos, 2022; Weerasuriya & Mizisin, 2011, Palladino et al., 2017]. В настоящее время для идентификации клеток периневрия нет специального селективного маркера [Petrova & Kolos, 2022], поэтому для

определения периневральных клеток в экспериментальных исследованиях, а также в смешанных опухолях используют клаудин.

Заключение. Установлено, что клетки периневрия периферических нервных проводников крысы, участвующие в формировании гемато-нервного барьера, можно исследовать с помощью иммуногистохимического выявления белка плотных контактов клаудина-1 как в норме, так и после повреждения. Показано, что клаудин-содержащие структуры выявляются в слоях клеток периневральной оболочки, граничащих с эндоневрием и субпериневральным пространством, а также вокруг некоторых микрососудов эндоневрия. В дальнейшем предполагается использовать этот метод для изучения изменения периневрия при различных повреждениях и при разработке методов стимуляции регенерации нерва с применением клеточной терапии. Исследование регуляции гемато-неврального барьера позволит контролировать его проницаемость, что может послужить основанием для разработки новых терапевтических способов стимуляции регенерации нерва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Petrova, E.S., Kolos, E.A. Current views on perineurial cells: unique origin, structure, functions. *J. Evol. Biochem. Physiol.*, 58 (1): 3-23, 2022. В тексте: Petrova & Kolos (2022)
2. Siemionow, M., Brzezicki, G. Chapter 8: current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int. Rev. Neurobiol.*, 87: 141–172, 2009. В тексте: Siemionow & Brzezicki (2009)
3. Mizisin, A.P., Weerasuriya A. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta Neuropathol.*, 121 (3): 291-312. 2011. В тексте: Mizisin & Weerasuriya (2011)
4. Ubogu, E.E. Biology of the human blood-nerve barrier in health and disease. *Exp. Neurol.*, 328: 113272, 2020. В тексте: Ubogu (2020)

5. Hirakawa, H., Okajima, S., Nagaoka, T. et al. Loss and recovery of the blood-nerve barrier in the rat sciatic nerve after crush injury are associated with expression of intercellular junctional proteins. *Exp. Cell Res.*, 284 (2): 196-210, 2003. В тексте: Hirakawa et al. (2003)
6. Reinhold, A.K., Schwabe, J., Lux, T.J. et al. Quantitative and Microstructural Changes of the blood-nerve barrier in peripheral neuropathy. *Front. Neurosci.*, 12: 936. doi: 10.3389/fnins.2018.00936, 2018. В тексте: Reinhold et al. (2018)
7. Grigorev, I.P., Korzhevskii, D.E. Current technologies for fixation of biological material for immunohistochemical analysis (review). *Modern Technologies in Medicine.*, 10 (2): 156-165. 2018. В тексте: Grigorev & Korzhevskii (2018)
8. Tsukita, S., Tanaka, H., Tamura, A. The claudins: from tight junctions to biological systems. *Trends Biochem Sci.*, 44 (2):141-152, 2019. В тексте: Tsukita et al. (2019)
9. Akert, K., Sandri, C., Weibel, E.R. et al. The fine structure of the perineural endothelium. *Cell Tissue Res.*, 165 (3): 281-295. 1976. В тексте: Akert et al. (1976)
10. Weerasuriya, A, Mizisin, A.P. The blood-nerve barrier: structure and functional significance. *Methods Mol. Biol.*, 686: 149-173, 2011. В тексте: Weerasuriya & Mizisin (2011)
11. Palladino, S.P., Helton, E.S., Jain, P. et al. The human blood-nerve barrier transcriptome. *Sci Rep.*, 7(1): 17477. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17475-y>, 2017. В тексте: Palladino et al. (2017)

Петроченко Дмитрий В. ^{1,2}, Пирогов Андрей В. ^{1,2}, Быканова Анна М. ^{1,2}, Хвостовой Владимир В. ^{1,2}, Станоевич Ирина В. ¹, Лозовская Юлия А. ², Станоевич Углеша С. ^{1,2} (Курск, Россия) Патоморфологическая структура заболеваемости раком желудка в Курском регионе в динамике (2019–2021 гг.)

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology>

Адрес: 1 Кафедра онкологии, Курский государственный медицинский университет, Россия, 2 Курский онкологический научно-клинический центр им. Г. Е. Островерхова.

Электронная почта: Дмитрий В. Петроченко – petrochenko.dima@yandex.ru; Андрей В. Пирогов – pirand@1978@mail.ru; Анна М. Быканова – kolesnicova90@mail.ru; Владимир В. Хвостовой – vvkhvostovoi@yandex.ru; Ирина В. Станоевич – 2849143@gmail.com; Юлия А. Лозовская – dana.mishin2006@mail.ru; Углеша С. Станоевич – 8158791@mail.ru.

Аннотация: Целью исследования явилась оценка патоморфологической структуры заболеваемости раком желудка, верифицированным морфологически, в Курской области за период 2019-2021гг. Материалы и методы: для анализа были использованы 948 медицинских карт стационарных пациентов за период 2019–2021 гг., с установленным диагнозом: рак желудка различных локализаций. В оценке была использована международная гистологическая классификация ВОЗ, редакция 2010 года.

Результаты: Среди обследованных пациентов доля женщин составила – 319 случаев (33,6%), мужчин – 629 случаев (66,4%). Согласно полученным нами данным в гистологической структуре рака желудка у лиц мужского и женского пола преобладала низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) - в 2019 году – 148 случаев (58%); 2020 год – 184 случая (58,4%); 2021 год – 210 случаев (55,6%). На втором месте – высоко и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade) – в 2019 году – 102 случая (40%); 2020 год – 123 случая (39,1%); 2021 год –

150 случаев (39,7%). GUST в 2019 и 2020 году были представлены по 1 случаю (0,4% и 0,3% соответственно), в 2021 году – 12 случаями (3,2%). Нейроэндокринная опухоль в 2019 году составляла 3 случая (1,2%), а также по 6 случаев в 2020 и 2021 году (1,9% и 1,5 % соответственно). Плоскоклеточный рак в 2019 и 2020 году был представлен по 1 случаю (0,4% и 0,3%), в 2021 году зафиксирован не был. За 2019-2022 гг. злокачественные опухоли желудка, были представлены преимущественно карциномами: высоко – и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade) – 375 случаев (39,5%), низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) – 542 случая (57,2%), гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) – 14 случаев (1,5%), нейроэндокринная опухоль – 15 случаев (1,6%), плоскоклеточный рак – 2 случая (0,2%).

Заключение: Среди рака желудка, встречаются различные гистологические структуры опухолей, которые в свою очередь в дальнейшем определяют прогноз заболеваемости пациента. Гистологический тип рака желудка, является одним из важнейших этапов при планировании противоопухолевой лекарственной терапии, ввиду выбора наиболее эффективной схемы химиотерапии и повышения общей выживаемости больных.

Ключевые слова: рак желудка, онкология, гистологические формы.

Dmitry V. Petrochenko^{1,2}, Andrey V. Pirogov², Anna M. Bykanova^{1,2}, Vladimir V. Khvostovoy^{1,2}, Irina V. Stanoevich¹, Yulia A. Lozovskay², Uglesha Stanoevich^{1,2} (Kursk, Russia)

Pathomorphological structure of the incidence of gastric cancer in the Kursk region in dynamics (2019-2021)

Address: 1Department of Oncology, Kursk State Medical University, Russia, 2Kursk Oncological Research and Clinical Center named after G. E. Ostroverkhov.

Email: Dmitry V. Petrochenko – petrochenko.dima@yandex.ru *; Andrey V. Pirogov – pirand@1978@mail.ru; Anna M. Bykanova – kolesnicova90@mail.ru; Vladimir V. Khvostovoy – vvkhvostovoi@yandex.ru; Irina V. Stanoevich – 2849143@gmail.com; Julia A. Lozovskaya – dana.mishin2006@mail.ru; Uglesha S. Stanoevich – 8158791@mail.ru.

Abstract Background: The aim of the study was to assess the pathomorphological structure of the incidence of morphologically verified stomach cancer in the Kursk region for the period 2019-2021. **Materials and methods:** 948 medical records of inpatient patients for the period 2019-2021, with an established diagnosis, were used for analysis: stomach cancer of various localizations. The WHO International Histological Classification, 2010 edition, was used in the assessment.

Materials and methods: for the analysis, 948 medical records of inpatient patients for the period 2019-2021 were used, with an established diagnosis: stomach cancer of various localizations. The WHO International Histological Classification, 2010 edition, was used in the assessment. **Results:** Among the examined patients, the proportion of women was 319 cases (33.6%), men – 629 cases (66.4%). According to the data we obtained, low-grade adenocarcinoma (High grade) prevailed in the histological structure of gastric cancer in males and females – 148 cases (58%) in 2019; 184 cases (58.4%) in 2020; 210 cases (55.6%) in 2021. In second place – highly and moderately differentiated adenocarcinoma (Low grade) – in 2019 – 102 cases (40%); 2020 – 123 cases (39.1%); 2021 – 150 cases (39.7%). GUST in 2019 and 2020 were represented by 1 case (0.4% and 0.3%, respectively), in 2021 – by 12 cases (3.2%). Neuroendocrine tumor in 2019 accounted for 3 cases (1.2%), as well as 6 cases in 2020 and 2021 (1.9% and 1.5%, respectively). Squamous cell carcinoma in 2019 and 2020 was presented in 1 case (0.4% and 0.3%), in 2021 it was not recorded. For 2019-2022 malignant tumors of the stomach were mainly represented by carcinomas: high- and moderate-differentiated adenocarcinoma (Low grade) – 375 cases (39.5%), low-differentiated adenocarcinoma (High grade) – 542 cases (57.2%), gastrointestinal stromal

tumor (GIST) – 14 cases (1.5%), neuroendocrine tumor – 15 cases (1.6%), squamous cell carcinoma – 2 cases (0.2%). Conclusion: Among stomach cancers, there are various histological structures of tumors, which in turn further determine the prognosis of the patient's morbidity. Histological type of gastric cancer is one of the most important stages in the planning of antitumor drug therapy, due to the choice of the most effective chemotherapy regimen and increasing the overall survival of patients.

Keywords: stomach cancer, oncology, histological forms.

Введение. Рак желудка занимает пятое место в мире по распространенности среди всех злокачественных новообразований и является третьей по значимости причиной смертности от онкологических заболеваний. Отмечается географическая гетерогенность заболеваемости с максимальным уровнем в Японии, России, Чили, Корее, Китае, минимальным – в США, Австралии, Новой Зеландии. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет [1,2].

Рак желудка в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2020 году занимает 4 место (7,3%), у лиц женского пола – 8 место (4,4%). Впервые в жизни установленный диагноз рака желудка по данным за 2020 год: у лиц мужского пола – 18769 случаев, женского пола – 13294 соответственно, при этом средний возраст больных с впервые установленным диагнозом рак желудка составил 67,4 года (66,2 у мужчин и 69,0 у женщин) [2].

Существует множество различных систем классификации рака желудка, однако повсеместное распространение получили классификации Lauren и The World Health Organization (WHO).

Согласно Международной гистологической классификации эпителиальных опухолей и преинвазивных процессов, среди злокачественных эпителиальных опухолей выделяют: аденокарцинома БДУ, тубулярная аденокарцинома, париетальноклеточный рак,

аденокарцинома смешанного строения, папиллярная аденокарцинома БДУ, микропапиллярный рак БДУ, мукоэпидермоидный рак, слизистая (муцинозная) аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, диффузный рак, медуллярный рак с лимфоидной стромой, гепатоидная аденокарцинома, панетоклеточный рак, плоскоклеточный рак БДУ, железисто-плоскоклеточный рак, недифференцированный рак БДУ, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, плеоморфный рак, саркоматоидный рак, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, гастробластома, нейроэндокринная опухоль БДУ, нейроэндокринная опухоль G1,G2,G3, гастринома БДУ, соматостатинома БДУ, энтерохромаффинноклеточный карциноид, ECL-клеточный карциноид, нейроэндокринный рак БДУ, крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный нейроэндокринный рак, смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное новообразование (MiNEN).

При морфоэпидемиологических исследованиях, проводимых с учетом гистологических форм, кроме международной гистологической классификации рака желудка, часто используется классификация P.Lauren, которая в классическом виде разделяет рак желудка на интестинальный (кишечный), диффузный и смешанный тип рака желудка [3]. При кишечном типе строение опухоли сходно с раком кишки. Характерны отчетливые железистые структуры, состоящие из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щеточной каемкой. При диффузном типе: опухоль представлена слабо организованными группами или одиночными клетками с большим содержанием муцина (перстневидные клетки). Характерен диффузный инфильтративный рост. Смешанный тип: в опухоли присутствуют участки кишечного, и диффузного типа [4].

Развитие рака желудка интестинального типа чаще всего ассоциирован с действием факторов окружающей среды (диета, курение, ожирение, употребление алкоголя) и инфицированностью *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [5], что, в свою очередь, приводит к развитию хронического гастрита, за которым следует атрофический гастрит, кишечная

метаплазия, дисплазия и карцинома через каскад Correa [6]. Считается, что диффузный рак желудка является в большей степени генетически детерминированным заболеванием, связанным с потерей гетерозиготности в хромосоме p17, мутацией/потерей гетерозиготности p53 и мутацией или потерей E-кадгерина, чаще встречается у молодых пациентов и, как правило, имеет более агрессивное течение по сравнению с интестинальным типом [7].

В последнее время отмечается рост аденокарциномы кардии желудка, которая в настоящее время составляет 95% всех случаев рака желудка, а остальные 5% состоят из плоскоклеточного рака, лимфомы, гастроинтестинальных стромальных и нейроэндокринных опухолей [8]. По последним данным мировой научной литературы, большинство авторов сходятся во мнении, что раком желудка кишечного типа чаще страдают мужчины, в то время как диффузный тип встречается у мужчин и женщин с равной частотой [9].

По классификации P. Lauren к диффузному типу рака желудка относится низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидноклеточный и недифференцированный рак, а к раку кишечного типа – высоко и умереннодифференцированные аденокарциномы. Общая тенденция к снижению заболеваемости рака желудка обусловлена уменьшением числа случаев рака кишечного типа, в то время как заболеваемость раком диффузного типа остается достаточно высокой. В этой связи представляет интерес изучение соотношения гистологических форм рака желудка в различных регионах.

Цель исследования: оценка патоморфологической структуры заболеваемости раком желудка, верифицированным морфологически, в Курской области за период 2019-2021гг.

Материалы и методы: для анализа были использованы 948 медицинских карт стационарных пациентов за период 2019–2021 гг., с установленным диагнозом: рак желудка различных локализаций.

Результаты и их обсуждение: всего в 2019-2021гг. при проведении фиброгастроскопии в Курском онкологическом научно-клиническом центре им. Г.Е. Островерхова было выявлено 948 случаев рака желудка. Из них у лиц мужского пола – 629 случаев (66,4%), женского пола – 319 случаев (33,6%) (рис 1). По данным Курской области, мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин. Стоит отметить, что количество выявленных случаев рака желудка в 2021 году по сравнению с 2019 годом увеличилось на 23,5%, что обусловлено демографическими причинами, развитием науки и медицины в целом, благодаря чему диагностика злокачественных новообразований желудка становится все более точной и эффективной на ранних стадиях онкологического процесса.

В зависимости от морфологического строения, рак желудка в 2019 году был представлен следующими гистологическими вариантами: высоко – и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade) – 102 случая (40%), низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) – 148 случаев (58%), GIST – 1 (0,4%), нейроэндокринная опухоль – 3 случая (1,2%), плоскоклеточный рак – 1 случай (0,4%) (Таб I).

В 2020 году, гистологические типы рака желудка были представлены: высоко – и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade) – 123 случая (39,1%), низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) – 184 случаев (58,4%), GIST – 1 (0,3%), нейроэндокринная опухоль – 6 случая (1,9%), плоскоклеточный рак – 1 случай (0,3%) (Таб I).

Согласно данным за 2021 год, в гистологической структуре рака желудка преобладала низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) – 210 случаев (55,6%), на втором месте высоко – и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade) – 150 случая (39,7%), далее GIST – 12 (3,2%), нейроэндокринная опухоль – 6 случая (1,5%), плоскоклеточного рака выявлено не было. (Таб I).

За 2019-2022 гг. злокачественные опухоли желудка, были представлены преимущественно карциномами: высоко – и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade) – 375

случаев (39,5%), низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) – 542 случая (57,2%), гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) – 14 случаев (1,5%), нейроэндокринная опухоль – 15 случаев (1,6%), плоскоклеточный рак – 2 случая (0,2%) (Таб. II).

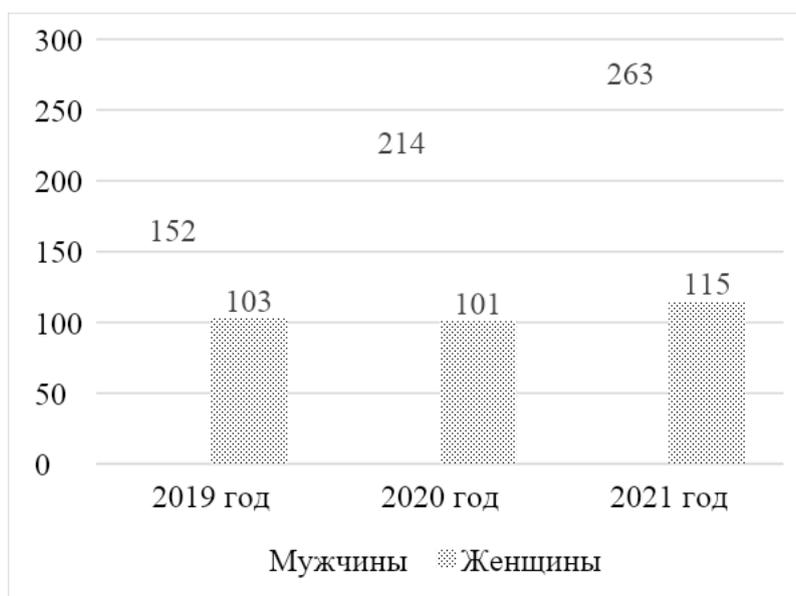


Рисунок 1. Гендерные особенности заболеваемости раком желудка с 2019 по 2021 гг. в Курской области

Согласно полученным нами данным в гистологической структуре рака желудка у лиц мужского и женского пола преобладала низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) - в 2019 году – 148 случаев (58%); 2020 год – 184 случая (58,4%); 2021 год – 210 случаев (55,6%).

Таблица I

Распределение в зависимости от патоморфологической структуры рака желудка за 2019 -2021 год

Морфологическое строение опухоли Morphological structure of the tumor	2019 гг. Абс. Число / Относ. число (%)	2020 гг. Абс. Число / Относ. число (%)	2021 гг. Абс. Число / Относ. число (%)
Высоко – и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade)	102 (40,0)	123 (39,1)	150 (39,7)
Низкодифференцированная аденокарцинома (High grade)	148 (58,0)	184 (58,4)	210 (55,6)
Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST)	1 (0,4)	1 (0,3)	12 (3,2)
Нейроэндокринная опухоль Neuroendocrine tumors	3 (1,2)	6 (1,9)	6 (1,5)
Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	1 (0,4)	1 (0,3)	0 (0)
Всего in total	255	315	378

При анализе соотношения гистологических форм выявленного рака желудка согласно классификации P. Lauren установлено преобладание как у мужчин (62%), так и у женщин (73% наблюдений) случаев рака желудка диффузного типа. Полученные нами результаты соответствуют тенденциям, наблюдаемым в экономически развитых странах, где заболеваемость раком желудка диффузного типа остается высокой, а тенденция к снижению заболеваемости обусловлена в основном за счет уменьшения количества случаев рака желудка кишечного типа.

Таблица II

Распределение в зависимости от морфологического строения рака желудка за 2019–2021 гг.

Морфологическое строение опухоли Morphological structure of the tumor	2019–2021 гг. Абс. число (%)	2019–2021 гг. Относ. число (%)
Высоко – и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade)	375	39,5
Низкодифференцированная аденокарцинома (High grade)	542	57,2
Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST)	14	1,5
Нейроэндокринная опухоль Neuroendocrine tumors	15	1,6
Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	2	0,2
Всего in total	948	100

Заключение:

Среди рака желудка встречаются различные гистологические структуры опухолей, которые в свою очередь в дальнейшем определяют прогноз заболеваемости пациента. Гистологический тип рака желудка, является одним из важнейших этапов при планировании противоопухолевой лекарственной терапии, ввиду выбора наиболее эффективной схемы химиотерапии и повышения общей выживаемости больных.

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36

Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018;0:1–31.

2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (eds.): Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. – 252 с. Kaprin AD, Starinsky VB, Petrova GV (eds.): The state of oncological care for the population of Russia in 2020. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2021. – 252 p.

3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31–49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31.

4. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с. Oncology: national guidelines / edited by V.I. Chissov, M.I. Davydov. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 1072 p.

5. Binh T.T., Tuan V.P., Dung H.D.Q., Tung P.H., Tri T.D., Thuan N.P.M., Khien V.V., Hoan P.Q., Suzuki R., Uchida T. Et al. Advanced non-cardia gastric cancer and Helicobacter pylori infection in Vietnam. Gut Pathog. 2017; 9: 46. DOI: 10.1186/s13099-017-0195-8.

6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process-first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res. 1992; 52 (24): 6735–6740.

7. Белкофец А.В., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2014; 2 (62): 56–64. Belkovets A.V., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N. Stomach cancer: modern molecular genetic data (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2014; 2 (62): 56–64.

8. Allum WH, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2011;60(11):1449–72

9. Assumpção PP, Barra WF, Ishak G, Coelho LGV, Coimbra FJF, Freitas HC et al. The diffuse-type gastric cancer epidemiology enigma. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):223. DOI: 10.1186/s12876-020-01354-4.

**Савельева Жанна В.¹, Чуева Татьяна В.², Рассказов Константин А.².
(Курск, Россия)**

**Оценка эффективности профилактики йододефицита у школьников г.
Курска**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/28>

Адрес: ¹ Кафедра эндокринологии, Курский государственный медицинский университет, Россия; ² Кафедра анатомии человека, Курский государственный медицинский университет, Россия.

Электронная почта: Жанна В. Савельева - savelyvadok@mail.ru;
Татьяна В. Чуева - chuev-a-tv@mail.ru; Константин А. Рассказов –
kostya.rasskazov@mail.ru;

Аннотация: Щитовидная железа является главной железой эндокринной секреции. Ее гормоны (Т₃, Т₄) выделяется непосредственно в кровь, регулируя синтез белка, механизм тканевого дыхания, рост, клеточную дифференцировку, и другие процессы основного обмена. Поэтому очень важно уже с ранних лет вести профилактику йодного дефицита. Главной целью данного исследования был анализ использования йодированной соли, как способа эффективной профилактики йодного дефицита у школьников.

Методы: Среди родителей сорока пяти (45) учащихся четвертых классов школы №60 им. героев Курской битвы, было проведено анкетирование, но из-за сложной эпидемиологической ситуацией опрос был проведен с использованием дистанционных технологий.

Результаты: Данные полученные при анкетировании показали необходимость активного информирования населения о симптомах и методах эффективной профилактики дефицита йода среди школьников и их родителей. В результате чего нами был создан информационный листок, где отмечены основные положения профилактики ЙД.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что при наличие актуальной и правильно изложенной информации,

появляется способность повысить эффективность проводимых профилактических мероприятий по ликвидации йод дефицита у детей начальных классов и их родителей.

Ключевые слова: щитовидная железа, йодированная соль, йодный дефицит.

Jeanne V. Savelieva¹, Tatyana V. Chueva², Kostya A. Rasskazov*²
(Kursk, Russia) Evaluation of the effectiveness of iodine deficiency prevention in Kursk schoolchildren

Address: ¹ Department of Endocrinology, Kursk State Medical University, Russia, ² Department human Anatomy, Kursk State Medical University, Russia,

Email: Jeanne V. Savelieva – savelyvadok@mail.ru, Tatyana V. Chueva - chuev-a-tv@mail.ru, Kostya A. Rasskazov – kostya.rasskazov@mail.ru.

Abstract Background: The thyroid gland is the main gland of endocrine secretion. It's hormones (T3, T4) are secreted straight into the bloodstream, regulating the synthesis of proteins, tissue respiration, growth, cell differentiation, and other basic metabolic processes. So it is very important to prevent iodine deficiency from an early age. The main objective of this study was to analyze the use of iodized salt as a way to effectively prevent iodine deficiency in school children.

Methods: Among the parents of forty-five (45) fourth-grade pupils at Heroes of the Battle of Kursk School No. 60, a questionnaire was conducted, but because of the difficult epidemiological situation the questionnaire was conducted using remote technology.

Results: The results of the questionnaire showed the need to actively inform the population about the symptoms and methods of effective prevention of iodine deficiency among schoolchildren and their parents. As a result, we created an information flyer with the main points of iodine deficiency prevention.

Conclusion: As a result of the research, it has been established that with the right and current information, it is possible to improve the effectiveness of preventive measures to eliminate iodine deficiency in primary school children and their parents.

Keywords: Thyroid gland, iodized salt, iodine deficiency.

Введение. Улучшение и сохранение здоровья детей всегда для государства является приоритетным, в настоящее время также остается актуальным вопрос о профилактике йодного дефицита у школьников начальных классов. К недостатку йода в организме может привести такие причины, как проблемы с щитовидной железой (врожденные либо приобретенные), отсутствие и малое количество молекулярного или атомарного йода как в крови, так и полости тиреоидного фолликула, недостаток микроэлемента в рационе питания.

Щитовидная железа, *glandula thyroidea* – непарная, самая крупная железа эндокринной секреции. Голотопически расположена в переднем отделе шеи, кпереди от гортанного хряща, переходящего в трахею, охватывая анатомические структуры как “фартук”. Масса железы подвержена индивидуальным колебаниям от 30 до 70 г. Поперечник – 4 см, длинник – 6 см, толщина – до 2 см.

Морфологически имеет форму подковы, состоящая из двух различных по размеру долей: правой и левой долей, *lobus dexter et sinister*, которые соединяет перешеек щитовидной железы, *isthmus glandulae thyroidea*, расположенный на уровне дуги перстневидного хряща, но в литературе описаны случаи отсутствия структуры, тогда доли соединяются друг с другом, кроме того в 30-35% случаев выявлена добавочная – пирамидальная доля, *lobus pyramidalis*[1,3].

Скелетопически железа находится на уровне С4 – С6. Верхушки правой и левой долей доходят до верхнего края *cartilago thyroidea*, основание достигает уровня 5-6 колец трахеи.

Спереди щитовидной железы находятся мышцы, лежащие ниже подъязычной кости, поверхностный и предтрахеальный листок собственной фасции шеи и внутришейная фасция (По Шевкуненко). Доли доходят до пищевода, oesophagus сзади, прикрывая борозду возвратного гортанного нерва, n. Laryngeus recurrens, латерально к примыкает сосудисто-нервный пучок, включающий: наружную сонную артерию, внутреннюю яремную вену и блуждающий нерв, a. carotis communis, v. jugularis interna et n. vagus [1,3].

Снаружи железа покрыта фиброзной-волокнутой капсулой, срастаясь с долями посылает внутрь органа соединительнотканые септы или трабекулы, которые в свою очередь делят орган на дольки, lobuli. В прослойках проходят сосуды микроциркуляторного русла(МЦР) и нервы, образуя строму.

Структурно-функциональная единица органа - тиреоидные фолликулы. Они представляют собой овоидные, круглые мешочки, стенки которых образованы клетками – тироцитами, лежащие на базальной мембране. Фолликулярная полость заполнена гелеобразной массой, своеобразным коллоидом, состоящий из белка тиреоглобулина, используемый для синтеза гормонов щитовидной железы. В стенке фолликула также расположены парафолликулярные клетки (C- клетки, Clear Cells), основной функцией которых является образование кальцитонина (тиреокальцитонин), соматостатина, мелатонина и сератонина.

Тироциты образуют тиреоидные гормоны тироксин (тетрайодтиронин, T4) и трийодтиронин (T3)

Синтез гормонов происходит в следующие стадии:

1) Поглощение исходные продуктов. Базальные части тироцитов поглощают из крови аминокислоты, для синтеза тиреоглобулина, а также ионы Йода.

2) Биосинтез тиреоглобулина, с последующим превращением молекулярной формы йода при помощи пероксидазы в атомарную, для будущего включения в молекулу тиреоглобулина.

3) Йодирование тиреоглобулина, йод попадая в полость фолликула, через апикальную часть тироцита, соединяется остатком с тирозином, входящим в тиреоглобулин, происходит процесс йодирования с образованием комплекса йод + тиреоглобулин.

4) Протеолиз тиреоглобулина с последующим высвобождением готовых гормонов, тироциты путем микрофагоцитоза поглощают комплекс йод + тиреоглобулин из фолликулярной полости в клетку. Где под действием лизосомальных ферментов йодированный тиреоглобулин протеолизируется на аминокислоты. Именно благодаря такому расщеплению образуются гормоны тироксин (тетрайодтиронин, Т4) и трийодтиронин (Т3), которые имеют высокую биологическую активность, далее гормоны через базальную часть тироцита попадают в кровь и разносятся по организму где влияют на основной обмен веществ, а именно усиливая катаболизм и анаболизм [2].

Кровоснабжение щитовидной железы от верхней, нижней, безымянной и непарной щитовидной артерии (*a. thyroidea superior, inferior, ima et impar*), венозный отток осуществляется по одноименным сосудам в *v. Jugularis interna (v. thyroidea superior), v. brachiocephalica* оставшиеся вены. Нервные волокна по ходу органа формируют щитовидное сплетение *plexus thyroideus*. Парасимпатическая иннервация от *n. Vagus*, а именно его возвратной гортанной ветвью (*n. Laryngeus recurrens*), ее волокнами *n. larynges superior et inferior*. Симпатическая иннервация от шейного отдела *tr. sympathicus* обеспечивается *ganglion cervicale medium, superius et inferius*. Лимфоотток осуществляется в трахеальные, шейные передние и глубокие, передние медиастинальные лимфоузлы [1,3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, свыше двух с половиной миллиардов жителей планеты Земля проживают на территориях с чрезмерно низким содержанием йода, что является фактором риска для развития заболевания. Около 50% Европейцев имеет

легкий йододефицит (ЙД)[1,2], в России недостаток йода испытывают 9-14% городского и 12-38% сельского населения [4,5]. Исходя из этого РФ является территорией легкого ЙД [5] и занимает 3 место (после Эфиопии и Судана) по распространенности дефицита йода среди школьников 6-12 лет . В начале 2002 году на базе Курского государственного медицинского университета под эгидой ЮНЕСКО был реализован проект «Тиромобиль». Обследовано 700 детей до пубертатного возраста от 9 до 12 лет в курских школах различных городских округов, а также 300 учащихся в г. Железногорске Курской области. Исследование показало, что на территории Курской области наблюдается дефицит йода легкой формы, поэтому изучение данной проблемы и нахождение путей ее решения является актуальным на сегодняшний день. Один из методов эффективной профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода относятся показатели йодного обеспечения населения, использующих для приготовления пищи йодированную соль. Исходя из этого семьи, которые следуют такому методу профилактики, могут быть учтены при помощи анкетирования населения и/или с использованием методов определения количества йода в соли, употребляемая в пищу участники исследования [4,5]

Целью исследования. Изучение количества использования йодированной соли, как метода профилактики йодного дефицита у школьников начальных классов в г. Курск.

Материалы и методы. Среди родителей сорока пяти (45) учащихся четвертых классов школы №60 им. героев Курской битвы, было проведено анкетирование, но из-за сложной эпидемиологической ситуацией опрос был проведен с использованием дистанционных технологий, перед началом исследования у родителей было получено добровольное согласие, на электронную почту были высланы анкеты, специально разработанные нами для проведения исследования. Статистическая обработка полученных материалов проведена методами стандартной вариационной статистики.

Результаты исследования. Полагаясь на данные наших исследований было выявлено, что большая часть родителей (90%) имеют представление, что йода дефицит приводит к снижению памяти и интеллекта, а также способствует развитию низкой физической активности. Результаты данных свидетельствуют, что на постоянной основе при приготовлении пищи используют йодированную соль только 8 участников опроса (18%), используют нерегулярно – 20 респондентов (44%), не используют вообще – 17 человек (38%). Препараты йода в качестве предупреждения проявления дефицита микроэлемента выявлено у 21 человека или 47%. Кроме того, при дополнительном опросе этой группы замечено, что прием препаратов проводится курсами по 1 месяцу с последующим перерывом в 2-4 месяца, что показывает нецелесообразность такой профилактики, так как прием лекарственных средств необходимо осуществлять ежедневно без перерыва. Анализ сведений о наличии заболеваний, связанных с щитовидной железой, показал нам, что у 45% респондентов имеются родственники с заболеваниями щитовидной железы, а именно узловые образования различных размеров. Данные полученные при анкетировании показали необходимость активного информирования населения о заболеваниях, симптомах и методах профилактики йодного дефицита среди учащихся начальной школы и их родителей. В результате чего нами был создан информационный листок, где отмечены основные положения профилактики ИД.

После разъяснения информации был повторно составлен и проведен мини-опрос – «Готовы ли вы использовать йодированную соль в качестве основного профилактического средства в вашей семье на постоянной основе?». 40 респондентов (89%) из 45 ответили, что готовы использовать йодированную соль.

Вывод. В результате проведенного исследования установлено, что при наличие актуальной и правильно изложенной информации, появляется способность повысить эффективность проводимых

профилактических мероприятий по ликвидации йод дефицита у детей начальных классов и их родителей.

Список литературы

1. Привес М.Г. Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. — СПб.: СПбМАПО, 2018. — 720 с. Gain M.G. Human anatomy / M.G. Gain, N.K. Lysenkov, V.I. Bushkovich. — St. Petersburg: SPbMAPO, 2018. — 720 p.
2. Афанасьев, Ю.И. Гистология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Б.В. Алешин, и др.. - М.: Медицина; Издание 4-е, перераб. и доп., **2019**. - 672 с. Afanasyev, Yu.I. Histology / Yu.I. Afanasyev, N.A. Yurina, B.V. Alyoshin, et al. - M.: Medicine; 4th edition, reprint. and additional, 2019. - 672 p.
3. Гайворонский, И.В. Функциональная анатомия эндокринной системы / И.В. Гайворонский. - СПб.: Элби, 2017. - 56 с. Gaivoronsky, I.V. Functional anatomy of the endocrine system / I.V. Gaivoronsky. - St. Petersburg: Albi, 2017. - 56 p.
4. Результаты эпидемиологических исследований йоддефицитных заболеваний в рамках проекта "Тиромобиль" / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.А. Петеркова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2005. – Т. 51(5). – С. 32-35. The results of epidemiological studies of iodine deficiency diseases in the framework of the project "Tyromobil" / I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, V.A. Peterkova [et al.] // Problems of Endocrinology. - 2005. – Vol. 51(5). – pp. 32-35.
5. Савельева, Ж.В. Потребность в консультативной помощи госпитализированных больных с тиреоидной патологией / Ж. В. Савельева // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 262-264. Savelyeva, Zh.V. The need for advisory assistance to hospitalized patients with thyroid pathology / Zh. V. Savelyeva // Bulletin of the St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov. - 2006. – Vol. 7, No. 4. – pp. 262-264.

6. ЮНИСЕФ; Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия). Клин. и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – №14(2). – С. 100-12.
UNICEF; Global Iodine Network. Recommendations for monitoring salt iodization programs and assessing the status of iodine security of the population (Russian version). Wedge. and experimental thyroidology. – 2018. – №14(2). – Pp. 100-12.

Степанова Ирина П. ¹, Боженкова Мария В. ¹, Николаева Ирина В. ¹,
Ноздрачѐв Алексей О. ¹, Калинина Олеся В. ¹, Каргина Анна С. ²,
Ильина Оксана В. ¹, Разгильдяева Марина В. ¹, Ильин Дмитрий Ю. ¹,
Ковалѐва Елизавета С. ¹. (Смоленск, Россия)

Гибридное образование на кафедре гистологии, цитологии и
эмбриологии Смоленского государственного медицинского
университета в условиях пандемии

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/29>

Адрес: ¹кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ²кафедра
терапевтической стоматологии, федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Смоленский
государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия.

Электронная почта: Боженкова Мария Владимировна –
Maria_Bozhenkova@list.ru; Степанова Ирина Петровна –
stepanova100@yandex.ru; Николаева Ирина Владимировна –
ivnicolaeva@inbox.ru; Ноздрачѐв Алексей Олегович –
oleg.nozdra4yov@yandex.ru; Калинина Олеся Владимировна –
kalinina.histology@gmail.com; Каргина Анна Сергеевна –
kargina100@yandex.ru; Ильина Оксана Витальевна – oxavita@mail.ru;
Разгильдяева Марина Владимировна – gse@smolgtmu.ru; Ильин Дмитрий
Юрьевич – dimi99mailru@gmail.com*; Ковалѐва Елизавета Сергеевна –
covaliovaliz@yandex.ru.

Аннотация. Обучение студентов - это крайне сложный и
ответственный процесс, особенно в медицинском ВУЗе. Он должен
включать в себя как самостоятельную, так и аудиторную работу студента,
что формирует необходимый багаж знаний и практических навыков.

Целью данного исследования является анализ и формирование
рекомендаций в сфере обучения студентов в реалиях COVID-19 инфекции.

Методы: среди групп факультета иностранных учащихся (300 человек) были применены основополагающие методики онлайн обучения, включающие в себя как теоретическую подготовку (видеолекции, предоставление литературы, электронных библиотек, содержащих, в том числе и электронные микрофотографии), так и практических работ, выполнения домашних заданий с последующей проверкой, выставлением оценок и обсуждением на дистанционной конференции.

Результаты: для оценки использовалась стандартная балльная система, анализировался результат выполненных заданий и экзаменационных работ.

Заключение. На основании нашего опыта методика гибридного преподавания- дистанционное образование в сочетании с очным может быть рекомендована для обучения гистологии, эмбриологии, цитологии и при отсутствии ограничений, связанных с пандемией. Однако, живое общение со студентом не может быть полностью заменено электронным

Ключевые слова: смешанное образование, гистология, эмбриология, цитология.

Irina P. Stepanova¹, Maria V. Bozhenkova¹, Irina V. Nicolaeva¹,

Alexey O. Nozdrachov¹, Olesia V. Kalinina¹, Anna S. Kargina²,

Oxana V. Ilina¹, Marina V. Razgildiaeva¹, Dmitrii Y. Ilin¹,

Elizaveta S. Kovaliova¹. (Smolensk, Russia)

**Blended learning at the histology, cytology and embryology department of
Smolensk state medical university in the pandemic context**

Adress: Smolensk State Medical University, Russia, 28, Krupskoj St.,
214019, Smolensk.

Email: Irina P Stepanova.– Stepanova100@yandex.ru*; Maria V. Bozhenkova ––Maria_Bozhenkova@list.ru; Irina V. Nicolaeva-ivnicolaeva@inbox.ru; Alexey O. Nozdrachov - oleg.nozdra4yov@yandex.ru;

Olesia V. Kalinina - kalinina.histology@gmail.com; Anna S. Kargina - kargina100@yandex.ru; Oxana V. Ilna - oxavita@mail.ru; Marina V. Razgildiaeva - gce@smolgm.ru ; Dmitrii Y. Ilin - dimi99mailru@gmail.com*; Elizaveta S. Kovaliova - covaliovaliz@yandex.ru.

Abstract Background: Teaching students is an extremely complex and responsible process, especially in a medical university, and it should include both independent and classroom work of the student. This forms the necessary baggage of knowledge and practical skills.

The purpose of this study is to analyze and formulate recommendations in the field of teaching students in the realities of COVID-19 infection.

Methods: among the groups of the faculty of foreign students, the fundamental methods of online learning were applied, including both theoretical training (video lectures, the provision of literature, electronic libraries containing, including electronic micrographs), and practical work, doing homework with subsequent verification , grading and discussion at a remote conference

Results: a standard scoring system was used for evaluation, the result of completed tasks and examination papers was analyzed.

Conclusion. Based on our experience, the hybrid teaching methodology: distance education combined with full-time education can be recommended for teaching histology, embryology, cytology and in the absence of restrictions associated with the pandemic. However, live communication with a student cannot be completely replaced by electronic

Keywords: blended learning, histology, embryology, cytology.

Введение: В связи с высоким уровнем развития международного образовательного сотрудничества в Смоленском государственном медицинском университете получают образование студенты из Республики Беларусь, Узбекистана, Казахстана, Сирии, Афганистана, Индии. В осуществлении образовательной деятельности (ОД) важная роль отводится информационным технологиям [2], с учётом которых ОД корректируется во всём мире с 2019-2020 гг. Реалиями нашего времени

являются меры, направленные на предупреждение распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Современный преподаватель применяет смешанное образование [5]: образование в онлайн формате при поддержке информационно-коммуникационных технологий и в традиционном формате оффлайн - это очное обучение в стенах университета.

Индийским студентам «Гистология, эмбриология, цитология» в Смоленском государственном медицинском университете преподаётся на английском языке в онлайн режиме с использованием интернет-платформ для организации видеоконференций. Взаимодействие преподавателя со студентами возможно только посредством социальных сетей. Наиболее удобный вариант такой коммуникации – это организация групповых чатов, где обсуждаются ежедневные вопросы.

В настоящее время сотрудники кафедры актуализируют учебно-методическое обеспечение. Фонд оценочных средств (тестовые задания) переводится в электронный формат на базе портала дистанционного образования Смоленского государственного медицинского университета (<https://sdo.smolgmu.ru/login/index.php>).

Методические указания к практическим занятиям для иностранных студентов доступны в разделе «Документы» кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии в «Корпоративной информационной системе» СГМУ (<http://smolgmu.ru/index.php>), они же высылаются студентам по электронной почте к каждому занятию. Методические указания к практическим занятиям для студентов соответствуют учебно-тематическому плану рабочей программы дисциплины. В них к каждому занятию даётся перечень вопросов, ответы на которые студент должен найти в учебнике и гистологическом атласе, а также перечень микропрепаратов, которые будут изучаться на практическом занятии по данной теме и описание к ним. Контроль качества подготовки студентов, обучающихся на территории кафедры, проводится в традиционном формате [1]. Внеаудиторная самостоятельная работа индийских студентов контролируется преподавателем в онлайн режиме или с помощью

электронной почты, так как дисциплина требует дополнительной проработки и анализа материала.

Лекционный материал дисциплины излагается лектором в онлайн формате с использованием интернет-платформы только на английском языке в соответствии с учебно-тематическим планом, изложенном в рабочей программе с использованием международной терминологии по цитологии, гистологии и эмбриологии [6]. Визуализация излагаемого материала осуществляется с помощью мультимедийных презентаций, микрофотографий гистологических препаратов, сделанных на кафедре и предоставленных коллегами Ярославского государственного медицинского университета («Изучаем гистологию в дистанционном режиме» учебно-методический комплекс для самостоятельной работы <http://hist.yma.ac.ru/>). Если у студентов возникают вопросы или лектору необходимо более детально объяснить строение тех или иных структур, лектор зарисовывает микроскопическое строение тканей и органов при демонстрации экрана, используя специальные функции.

Проведение дистанционного экзамена [3,4] на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии осуществлялось в 2020-2021 гг. следующим образом: индийские студенты рандомно получают экзаменационный билет (ЭБ) в электронном формате. ЭБ включает в себя три теоретических вопроса. Первый вопрос относится к разделу «Цитология», второй - к разделу «Общая гистология», третий - к разделу «Частная гистология». Помимо теоретических вопросов в ЭБ входят две цифровые микрофотографии гистологических препаратов, предоставленных коллегами ЯГМУ и размещенных на сайте <http://hist.yma.ac.ru/>, одна электронная микрофотография.

Для успешной сдачи экзамена студентам нужно было ответить в письменной форме на теоретические вопросы, описать цифровые микрофотографии гистологических препаратов и электронную микрофотографию. Для ответа на теоретические вопросы и описания микрофотографий студент должен владеть гистологической

терминологией. Чётко регламентировалось время подготовки ответа студентом.

Оценка «неудовлетворительно» выставлялась студенту, обнаружившему пробелы в знаниях основного учебного материала, допустившему принципиальные ошибки в выполнении предусмотренных программой заданиях. Такой студент не знает препаратов и/или электронограммы, неправильно ответил на 40% и более вопросов.

Оценка «удовлетворительно» выставлялась студенту, у которого есть знания основного учебно-программного материала в объеме, необходимом для дальнейшей учебы, но допустившему погрешности в ответе на теоретические вопросы и в описании микрофотографий и/или электронограммы. Такой студент знает препараты, расшифровывает электронную микрофотографию правильно ответив на 60% теоретических вопросов.

Оценка «хорошо» выставлялась студенту, у которого есть полные знания основного учебно-программного материала, умения свободно выполнять задания, предусмотренные программой. Такой студент знает препараты, свободно расшифровывает электронную микрофотографию, ответил на 75% теоретических вопросов.

Оценка «отлично» выставлялась студенту за всесторонние, глубокие знания учебно-программного материала. Такой студент знает препараты, свободно расшифровывает электронную микрофотографию, ответил на 89% теоретических вопросов.

В условиях пандемии на первый план выходит задача по сохранению здоровья студентов и преподавателей при сохранении высокого качества образования. Инструменты дистанционного обучения помогают минимизировать стресс и максимально эффективно осваивать дисциплину для формирования знаний, навыков и умений, которые будут надёжным фундаментом при изучении клинических дисциплин в режиме повышенной готовности и ограничений в связи с коронавирусом.

Заключение. На основании нашего опыта методика смешанного преподавания: дистанционное образование в сочетании с очным, может быть рекомендована для преподавания гистологии, эмбриологии, цитологии и при отсутствии ограничений, связанных с пандемией.

Благодарность. Коллектив кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии СГМУ выражает большую благодарность ректору Ярославльского государственного медицинского университета профессору Павлову Алексею Владимировичу за предоставленную возможность использовать в учебном процессе учебно-методический комплекс «Изучаем гистологию в дистанционном режиме».

Список литературы

1. Боженкова М.В., Романов В.И., Степанова И.П., Боженков К.А., Куприкова И.М., Калинина О.В., Разгильдяева М.В. и др. Контроль качества подготовки студентов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России // Смоленский медицинский альманах. – 2019. - № 2. – С. 23-24. Bozhenkova M.V., Romanov V.I., Stepanova I.P., Bozhenkov K.A., Kuprikova I.M., Kalinina O.V., Razgildyaeva M.V., etc. Quality control of students' training at the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation // Smolensk Medical Almanac. – 2019. - No. 2. – pp. 23-24.
2. Носкова Т.Н., Никитина И.П. Аудиовизуальные интерактивные технологии обучения // Вестник Герценовского университета. –2007. - № 2. – С. 32-33. Noskova T.N., Nikitina I.P. Audiovisual interactive learning technologies // Bulletin of the Herzen University. -2007. - No. 2. – pp. 32-33.
3. Савранская К.С., Краснопахтова Л.И. Технология дистанционного образования // Вопросы образования и науки. – 2018. - №7 (19). - С. 194-195. Savranskaya K.S., Krasnoplakhtova L.I. Technology of distance education // Issues of education and science. – 2018. - №7 (19). - Pp.

194-195.

4. Сальникова Т.П. Педагогические технологии. - М.: Сфера.-2018. - 88с. Salnikova T.P. Pedagogical technologies. - M.: Sphere.-2018. - 88s.

5. Уринцов А.И., Староверова О.В., Свиридова Е.С. Смешанное образование студентов – перспективный вектор развития традиционного обучения // Вестник экономической безопасности. – 2018. - № 4. – С. 334-337. Urintsov A.I., Staroverova O.V., Sviridova E.S. Mixed education of students – a promising vector of development of traditional education // Bulletin of Economic Security. – 2018. - No. 4. – pp. 334-337.

6. Terminalogia histologica Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов(под ред. чл-корр. РАМН В. В. Банина, и проф. В. Л. Быкова), Москва, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 272 стр. Terminalogia histologica International terms on human cytology and histology with an official list of Russian equivalents (edited by Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences V. V. Banin, and prof. V. L. Bykov), Moscow, publishing group "GEOTAR-Media", 2009, 272 p.

**Харченко Владимир В., Иванов Александр В., Рязеева Лидия М.,
Никишина Нина А. (Курск, Россия)**

**Иннервация нервных стволов конечностей человека: по материалам
исследований Давида А. Сигалевича**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/30>

Адрес: Кафедра анатомии человека, Курский государственный
медицинский университет, Россия

Электронная почта: Владимир В. Харченко –
kharchenkovv@kursksmu.net, Александр В. Иванов - anatomy@mail.ru;
Лидия М. Рязеева – rjazaevalm@kursksmu.net; Нина А. Никишина –
nan2008@mail.ru

Актуальность. В настоящей статье показаны результаты научных исследований по иннервации крупных нервных стволов конечностей полученных, Давидом Ароновичем Сигалевичем, д.м.н., профессором, заведующим кафедрой нормальной анатомии Курского государственного медицинского института с 1966 г. по 1986 г.

Методы. В работе использовались историко-генетический и историко-системные методы исследования. Материалами исследования являлись опубликованные работы Давида Ароновича Сигалевича.

Результаты. В начале 60-х годов XX века Давид Аронович Сигалевич показал сложное строение крупных нервных стволов конечностей, отвечающее всем критериям органа, описал пять видов нервных сплетений в соединительнотканых оболочках нервных стволов; пять видов рецепторов эпинеурия; показал наличие в оболочках нервных стволов только двух видов афферентных нервных окончаний - хемо- и механорецепторов; он установил, что нервные стволы сами иннервируют свои оболочки, причем последние дополнительно иннервируются афферентными волокнами, происходящими из двух более куадальных и двух более краниальных от уровня формирования основного нервного ствола спинномозговых ганглиев.

Заключение. Давид Аронович Сигалевич внёс большой вклад в изучение иннервации крупных нервных стволов человека, обеспечивающих локомоторную функцию: срединного, локтевого, лучевого, мышечно-кожного, седалищного, большеберцового, общего малоберцового, бедренного и запирательного нервов, стволов надключичной части плечевого и внутритазовой части пояснично-крестцового сплетений.

Ключевые слова: Курский государственный медицинский институт, нервные стволы, конечности, Давид Аронович Сигалевич

**Vladimir V. Kharchenko, Alexander V. Ivanov, Lidia M. Ryzaeva,
Nina A. Nikishina (Kursk, Russia) Innervation of the nerve trunks of
human extremities: according to the studies of David A. Sigalevich**

Address: Department of Human Anatomy, Kursk State Medical University, Russia

E-mail: Vladimir V. Kharchenko – kharchenkovv@kursksmu.net, Alexander V. Ivanov - anatomy@mail.ru; Lidia M. Ryzaeva – rjazaevalm@kursksmu.net; Nina A. Nikishina – nan2008@mail.ru

Abstract Background. This article shows the results of scientific research on the innervation of large nerve trunks of the limbs obtained by David Aronovich Sigalevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Anatomy of the Kursk State Medical Institute from 1966 to 1986. He was a representative of the world famous Soviet school of anatomists Vorobyov-Bobin and is the founder of the scientific school of anatomists of the Kursk State Medical University.

Methods. The work used historical-genetic and historical-system methods of research. The research materials were the published works of David Aronovich Sigalevich.

Results. The paper shows the results of scientific research by D.A. Sigalevich according to the innervation of the membranes of all large nerve trunks of the extremities: median, ulnar, radial, musculocutaneous, sciatic, tibial, common peroneal, femoral and obturator nerves, trunks of the supraclavicular part of the brachial and intrapelvic part of the lumbosacral plexus.

Conclusion. David Aronovich Sigalevich made a huge contribution to the study of the innervation of large human nerve trunks that provide locomotor function. All students of D.A. Sigalevich specialized in the field of neuromorphology of the peripheral nervous system and jointly made a significant contribution to the creation of the foundations of modern microsurgery.

Keywords: Kursk State Medical Institute, nerve trunks, David Aronovich Sigalevich

Актуальность. Факт иннервации нервных стволов нервами был открыт в 1867 г. М. Саппеем и в 1887 г. Я. Прусом, но до середины XX века эта проблема мало интересовала ученых, так как считалось, что оболочки нервов являются пассивными образованиями и выполняют примитивную опорную функцию по отношению к проводниковым компонентам нервного ствола. В 50-х г. XX века, интерес к изучению иннервации нервных стволов в анатомии существенно усилился благодаря исследованиями д.б.н., профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии Курского государственного медицинского института (КГМИ) Петра Афанасьевича Некрасова, который доказал существование хемо- и механорецепторов в толще стенок крупных сосудов. В 50-х годах XX в. П.А. Некрасов, совместно, с сотрудниками кафедры нормальной физиологии КГМИ собрал и обобщил большой фактологический материал о рецепторах нервных стволов и их функциях. Наряду с этим коллективом исследователей большой вклад в изучение иннервации нервных стволов внесли ученые кафедры гистологии КГМИ д.б.н., профессор Зоя Николаевна Горбачевич и к.м.н., доцент Инна Павловна Лукьянова.

Интерес Давида Ароновича Сигалевича, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нормальной анатомии КГМИ с 1966 г. по 1986 г., к изучению *nervi nervorum* был обусловлен тем, что он сам являлся нейроморфологом, выходцем из школы академика В.П. Воробьева, учеником профессора В.В. Бобина и к моменту переезда в г. Курск уже являлся автором нескольких известных работ в части особенностей анатомии стволов периферически и нервных сплетений [1, 2, 3, 4]. Будучи приверженцем функциональной морфологии, Д.А. Сигалевич знал, что любое заболевание нервов всегда сопровождается и изменениями со стороны оболочек нервов, он понимал, что соединительнотканые оболочки нервных стволов играют большую роль в регенерации нервов, создавая необходимые трофические и биохимические условия для восстановления нервных проводников. Помимо вышесказанного, знание закономерностей иннервации нервных стволов было категорически необходимо для нейромикрочирургической практики. В настоящей статье показаны результаты научных исследований по иннервации крупных нервных стволов конечностей полученные, Давидом Ароновичем Сигалевичем в начале 60-х годов XX века [3, 4, 5, 6].

Методы. В работе использовались историко-генетический и историко-системные методы исследования. Материалами исследования являлись работы Давида Ароновича Сигалевича и его учеников.

Результаты исследований Д.А. Сигалевича по иннервации нервных стволов конечностей у человека. В 1964 г., Давид Аронович Сигалевич (Рис. 1), защитил докторскую диссертацию по результатам исследований иннервации нервных стволов конечностей на тему «Нервный аппарат оболочек нервных стволов конечностей человека». В этой работе Д.А. Сигалевич описал иннервацию оболочек всех крупных нервных стволов конечностей: срединного, локтевого, лучевого, мышечно-кожного, седалищного, большеберцового, общего малоберцового, бедренного и запирательного нервов, стволов надключичной части плечевого и внутритазовой части пояснично-крестцового сплетений, то есть тех нервов, которые играют наибольшую роль в обеспечении

локомоторной функции, отвечают за формирование наиболее обширных рецепторных полей и чаще всего подвергаются повреждениям различной этиологии.



Рисунок. 1. Сигалевич Д.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Курского государственного медицинского института (1966 – 1986 гг.).

Д.А. Сигалевич показал, что нервы иннервирующие нервные стволы проходят в непосредственной в оболочках нервных стволов рядом с кровеносными сосудами, образуя сосудисто-нервные сплетения, которые он разделил на пять взаимосвязанных сплетений: наружное эпиневральное — лежащее в наружном эпиневррии и футлярообразно окружающее нервный ствол, внутреннее эпиневральное — расположенное во внутреннем эпиневррии (в межпучковой ткани), околопучковое — муфтообразно охватывающее нервные пучки, периневральное залегающее в периневррии пучков, и эндоневральное сплетение. Доказал, что иннервация нервных стволов конечностей на всём их протяжении неравномерная. Плотность нервных элементов в сплетениях увеличивается в области суставов, т.е. в местах естественного сжатия нервных стволов и в местах входов или выходов из костных каналов [3, 4, 5].

Д.А. Сигалевич показал, что нервы, иннервирующие нервные стволы в своем составе содержат преимущественно миелиновые нервные волокна, хотя там обнаруживаются и безмиелиновые. Он описал систему циркуляции периневральной жидкости по пространствам, окружающим иннервирующие нервные стволы и иннервируемые нервные стволы.

Все рецепторы эпинеуря Д.А. Сигалевич разделил на несколько групп: рецепторы волокнистой соединительной ткани (свободные (длинные арборизированные терминалы и колбы до 1 мм в диаметре) и несвободные (кустики, клубочки, тельца Фатер-Пачини, колбы Краузе)), рецепторы жировой клетчатки (терминальные сплетения и инкапсулированные тельца), рецепторы внутриствольных кровеносных сосудов и поливалентные виды рецепторов. Рецепторы внутриствольных кровеносных сосудов: свободные рецепторы (на сосудах диаметром более 100 мкм), рецепторы охватывающие и артериолу и венулу (при их диаметре около 60 мкм), инкапсулированные клубочки (на сосудах около 30 мкм), рецепторы капилляров (свободные и инкапсулированные), а также поливалентные чувствительные окончания, которые начинаются от самых различных тканевых и структурных компонентов оболочки нервного ствола.

Все рецепторы перинеуря Д.А. Сигалевич разделил на три вида: диффузные арборизированные (в наружных и средних слоях перинеуря), кустиковидные формы (во внутренних слоях перинеуря) и инкапсулированные тельца.

Рецепторы эндоневрия Д.А. Сигалевич описал, как тоненькие нервные волокна, которые формируются непосредственно около сосудов или в окружающей их ткани [3, 4, 5].

Д.А. Сигалевич измерил толщину миелиновых волокон иннервирующих оболочки нервных стволов, показал, что свободные диффузные рецепторы берут начало от миелиновых нервных волокон толщиной около 2,5 мкм; свободные компактные (неинкапсулированные клубочки, концентрированные кустики), а также несвободные рецепторы с ядрами специальных клеток и некоторые поливалентные рецепторы

формируются мягкотными волокнами калибром около 5 мкм; инкапсулированные тельца продолжают в миелиновые волокна более толстого калибра: для колб Краузе толщина формирующих их волокон составляет 7-8 мкм, для телец Фатер-Пачини и для длинных чувствительных колб - 10-12 мкм. Таким образом, Д.А. Сигалевич показал, взаимосвязь степени сложности организации инкапсулированного рецептора и диаметра формирующего его миелинового нервного волокна [3, 4, 5].

Д.А. Сигалевич считал, что большое количество нервных окончаний в оболочках нервных стволов и неоднородность их распределения в оболочках обусловлены различной функциональной нагрузкой как самих оболочек стволов периферических нервов, так и их различных топографических участков. К основным функциями оболочкам нервных стволов Д.А. Сигалевич относил механическую, трофическую и гомеостатическую функции.

Также как и профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии КГМИ П.А. Некрасов, Давид Аронович считал, что все рецепторы нервных оболочек нервных стволов функционально являются механо- и хеморецепторами. Механорецепторы реагируют на растяжение нервного ствола, давление в кровеносных сосудах, тургор тканей окружающих нервные стволы и нервные стволики их иннервирующие. Хеморецепторы — это чаще всего несвободные нервные окончания, которые регистрируют изменения в межклеточной и межтканевой жидкости омывающей клетки и структуры внутри нервного ствола. Это было подтверждено с помощью физиологических методов исследования в работах ряда сотрудников кафедры нормальной физиологии КГМИ: Р.М. Вегер, Ф.Г. Попова, Е.И. Златопольской и Е.И. Земской.

Изучая нервные стволы конечностей, Д.А. Сигалевич описал казуистический случай в нейроморфологии: расположение биполярных и псевдоуниполярных нейронов (т.е. чувствительных по своей природе нейронов) в виде микроганглиев ганглиев в межпучковой ткани срединного нерва (область средней трети плеча), большеберцового нерва (область

верхней трети голени) и в надключичной части плечевого сплетения. Эти нейроны также как все нейроны ганглиев, были окружены капсулами из клеток-сателлитов.

В 60-х годах XX века, Д.А. Сигалевич показал, что оболочки нервных стволов верхних конечностей имеют более сложную организацию по сравнению с оболочками нервных стволов нижних конечностей. В нервных стволах верхних конечностей больше сосудисто-нервных сплетений, и более сложноорганизованные рецепторы. Изучая филогенетические особенности оболочек нервных стволов, он показал корреляцию между количеством рецепторов, сложностью рецепторов с одной стороны и количеством степеней свободы, и количеством функций конечности с другой стороны [3, 4, 5].

Изучая соединительнотканые оболочки вокруг нервов и их функции, Давид Аронович Сигалевич впервые ввёл в научный оборот новый термин «параневрий» и сравнил сложность иннервации и кровоснабжения крупных нервных стволов конечностей с организацией самостоятельных органов.

Методом денервации, в серии опытов на животных, Давид Аронович Сигалевич установил источники иннервации нервных стволов сплетений конечностей. Он выделил три способа иннервации нервных стволов: 1) нервный ствол содержит в себе чувствительные нервные волокна которые начались рецепторами на его оболочках; 2) существует взаимная (в т.ч. перекрестная) иннервация соседних стволов; 3) афферентные нервы, расположенные в адвентиции проходящих рядом с нервным стволом кровеносных сосудов, также иннервируют сосуды в оболочках соседних нервных стволов. Такая избыточная иннервация нервных стволов, по мнению Д.А. Сигалевича сформировалась в ходе эволюции периферической нервной системы и связана с приспособительным характером строения на случай повреждения некоторых нервов, иннервирующих важнейшие нервных стволы конечностей и обеспечивающие локомоцию (Табл. 1).

К началу 60-х годов XX века в вопросе об иннервации оболочек и нервов крупных нервных стволов как органных образований четко оформились две точки зрения. Одни авторы, и это были нейроморфологи КГМИ З.Н. Горбачевич и И.П. Лукьянова, а также физиологи П.А. Некрасов, Р.М. Вегер, З.И. Златопольская, З.И. Земская, П.Ф. Попов считали, что иннервация нервных стволов осуществляется за счет нервов расположенных в их соединительнотканной строме и оболочках и идущих затем в составе самого нервного ствола.

Другие авторы, это Б.М. Соколов и Н.Г. Колосов, допускали даже существование собственной иннервации проводникового компонента нервных стволов – их нервных волокон, т.е. *nervi nervorum*.

Таблица I

Таблица цитируется по докторской диссертации Д.А. Сигалевича «Нервный аппарат оболочек нервных стволов конечной человека» и иллюстрирует источники формирования афферентных нервов, участвующих в иннервации оболочек нервных стволов конечностей

Таблица I		
Наименование нервных стволов	Участие спинальных узлов в иннервации оболочек нервов подопытных животных	Участие симпатических узлов в иннервации оболочек нервов подопытных животных
Срединный	C ₅ , C ₆ , C ₇ , C ₈ , D ₁	Звездчатый узел
Мышечно-кожный	C ₅ , C ₆ , C ₇	»
Локтевой	C ₅ , C ₇ , C ₈ , D ₁ , D ₂	»
Лучевой	C ₆ , C ₇ , C ₈ , D ₁	»
Бедренный	D ₁₂ , L ₁ , L ₂ , L ₃ , L ₄ , L _{5—7}	10—11-й грудные, поясничные и крестцовые узлы
Запирательный	L ₁ , L ₂ , L ₃	То же
Седалищный	L ₁ , L ₂ , L ₃ , L ₄ , L _{5—7} , S ₁ , S ₂ , S ₃	»
Большеберцовый	L ₄ , L _{5—7} , S ₁ , S ₂ , S ₃	»
Общий малоберцовый	L ₄ , L _{5—7} , S ₁ , S ₂ , S ₃	»

На основании полученных данных Д.А. Сигалевич утверждал, что пучки нервных стволов конечностей человека позвоночных состоят преимущественно из миелиновых волокон различной толщины: «На многих препаратах мы наблюдали весьма интимные взаимоотношения между мякотными и безмякотными нервными волокнами. Но даже при самом тщательном изучении не могли обнаружить никаких нервных окончаний на мякотных волокнах. Чаще всего, безмякотные волокна по одному или по два сопровождают мякотные волокна, то они близко примыкают к его поверхности, иногда же змеевидно извиваются на нём или даже спиралевидно окружают его. Сопровождая одно мякотное волокно, безмякотные волокна могут покинуть его и присоединиться к соседнему и в дальнейшем располагаясь на его поверхности. В некоторых местах они рассыпаются на тонкие нейрофибриллы, нити которых образуют подобие сети на мякотном волокне, но затем вновь соединяются вместе по ходу безмякотных волокон. Часто можно заметить варикозные вздутия и различного рода шишковидной утолщения, структуры часто и повсеместно встречающиеся и являются надо полагать следствием реактивных изменений или индивидуальных особенностей нервных волокон, но все они не укладываются в рамки традиционных представлений о нервных окончаниях» [3]. В 1963 г. Д.А. Сигалевич писал: «Близкое касание миелиновых и безмиелиновых нервных волокон друг друга в составе нервного ствола и частое обвитие миелиновых нервных волокон безмиелиновыми, нельзя считать фактом иннервации одних другими. И эти шаровидные и шишковидные и сетевидные структуры, которые образуются безмиелиновыми нервными волокнами не являются чувствительными рецепторами» [6].

Таким образом, в начале 60-х годов XX века, Д.А. Сигалевич констатировал, что он не обнаружил признаков иннервации, которую можно было бы назвать *nervi nervorum* и считал, что нервные стволы иннервируют сами себя.

В г. Курске под руководством Д.А. Сигалевича было выполнено и защищено 23 кандидатские диссертации. Его учениками были подробно изучены все периферические нервы человека [7, 8, 9, 10, 11].

Заключение. Давид Аронович Сигалевич внёс большой вклад в изучение иннервации крупных нервных стволов периферических нервных сплетений человека, обеспечивающих локомоторную функцию. В начале 60-х годов XX века он показал их сложное строение, отвечающее всем критериям органа, описал пять видов нервных сплетений в соединительнотканых оболочках нервных стволов; пять видов рецепторов эпинеурия; показал наличие в оболочках нервных стволов только двух видов рецепторов - это хемо- и механорецепторов; доказал, что нервы иннервируют свои оболочки сами, и дополнительно иннервируются ещё из двух более куадальных и двух более краниальных спинномозговых ганглиев.

Список литературы

1. Иванов А.В., Харченко В.В., Никишина Н.А., Рязанова Л.М. Становление и развитие кафедр анатомии и гистологии Курского государственного медицинского университета // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета, 120-летию со дня рождения профессора К.С. Богоявленского, 100-летию со дня рождения профессора Д.А. Сигалевича, 100-летию со дня рождения профессора З.Н. Горбачевич «Достижения современной морфологии - практической медицине и образованию». Курск, КГМУ. 2020. С. 10-25. Ivanov A.V., KHarchenko V.V., Nikishina N.A., Riazanova L.M. Stanovlenie i razvitie kafedr anatomii i gistologii Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta // Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posviashchennoi 85-letiiu Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 120-letiiu so dnia rozhdeniia professora K.S. Bogoiavlenskogo, 100-letiiu so dnia rozhdeniia professora D.A. Sigalovicha, 100-letiiu so dnia

rozhdeniia professora Z.N. Gorbat'sevich «Dostizheniia sovremennoĭ morfologii - prakticheskoi meditsine i obrazovaniiu». Kursk, KGMU. 2020. S. 10-25.

2. Никишина Н.А., Иванов А.В., Харченко В.В., Рязева Л.М. Памяти военных хирургов, преподавателей кафедры нормальной анатомии КГМИ // Материалы VIII Международной научно-практической конференции в рамках XXIX Международных Рождественских образовательных чтений «Духовно-нравственная культура в высшей школе: историческая память как основа патриотизма и гражданственности.». Москва, 2021. С. 328-336. Nikishina N.A., Ivanov A.V., KHarchenko V.V., Rianzaeva L.M. Pamiati voennykh khirurgov, преподаvatelei kafedry normal'noi anatomii KGMi // Materialy VIII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii v ramkakh XXIX Mezhdunarodnykh Rozhdestvenskikh obrazovatel'nykh chtenii «Dukhovno-nravstvennaia kul'tura v vyssheĭ shkole: istoricheskaiia pamiat' kak osnova patriotizma i grazhdanstvennosti.». Moskva, 2021. S. 328-336.

3. Сигалевич Д.А. Материалы к иннервации седалищного нерва человека // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. 1960. Т. 38. Вып.6. С. 121-126. Sigalevich D.A. Materialy k innervatsii sedalishchnogo nerva cheloveka // Arkhiv anatomii, gistologii, ėmbriologii. 1960. T. 38. Vyp.6. S. 121-126.

4. Сигалевич Д.А. К вопросу об иннервации периферических нервов // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. Т. 44. Вып. 5. 1964 г. С.37-45. Sigalevich D.A. K voprosu ob innervatsii perifericheskikh nervov // Arkhiv anatomii, gistologii, ėmbriologii. T. 44. Vyp. 5. 1964 g. S.37-45.

5. Сигалевич Д.А. Нервный аппарат оболочек нервных стволов конечной человека. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. док. мед. наук. Донецк. 1964. 24 с. Sigalevich D.A. Nervnyi apparat obolochek nervnykh stvolov konechnoi cheloveka. Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. dok. med. nauk. Donetsk. 1964. 24 s.

6. Сигалевич Д.А. Новые данные об иннервации оболочек нервов // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. 1976.Т. 46. Вып.5. С.

163-171. Sigalevich D.A. Novye dannye ob innervatsii obolochek nervov // Arkhiv anatomii, gistologii, èmbriologii. 1976.Т. 46. Vyp.5. S. 163-171.

7. Харченко В.В. Состояние нервного аппарата оболочек и проводников нервного ствола после воздействия гравитационных перегрузок в эксперименте. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Ярославль. 1981. 21 с. KHarchenko V.V. Sostoianie nervnogo apparata obolochek i provodnikov nervnogo stvola posle vozdeistviia gravitatsionnykh peregruzok v èksperimente. Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. IАroslavl'. 1981. 21 s.

8. Иванов А.В. Нервный аппарат желудка после воздействия общей вибрации, железорудной пыли и их сочетанных влияний (экспериментально-морфологическое исследование). Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Симферополь, 1989. 21 с. Ivanov A.V. Nervnyĭ apparat zheludka posle vozdeistviia obshcheĭ vibratsii, zhelezorudnoĭ pyli i ikh sochetannykh vliianiĭ (èksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie). Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. Simferopol', 1989. 21 s.

9. Рязяева Л.М. Состояние проводникового компонента и нервного аппарата оболочек внеорганных нервов при максимальной физической нагрузке (экспериментально-морфологическое исследование). Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Симферополь. 1986. 20 с. Rizaeva L.M. Sostoianie provodnikovogo komponenta i nervnogo apparata obolochek vneorgannykh nervov pri maksimal'noĭ fizicheskoi nagruzke (èksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie). Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. Simferopol'. 1986. 20 s.

10. Казначеев Н.Н. Нервный аппарат брюшины в норме и при воспалительных процессах брюшной полости (морфологическое, экспериментальное и клиническое исследование). Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Новосибирск, 1986. 20 с. Kaznacheev N.N. Nervnyĭ apparat briushiny v norme i pri vospalitel'nykh protsessakh briushnoi polosti (morfologicheskoe, èksperimental'noe i klinicheskoe issledovanie). Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. Novosibirsk, 1986. 20 s.

11. Польской В.С. Параневрий седалищного нерва человека. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Симферополь, 1991. 21 с. Pol'skoї V.S. Paranevriї sedalishchnogo nerva cheloveka. Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. Simferopol', 1991. 21 s.

**Черноморцева Елена С. ¹, Тутова Виолетта Б. ², Черноморцев
Станислав Э. ³, Зимина Олеся С. ², Звягинцев Артем С. ², Лунева
Мария Ю. ², Котенко Илья И. ² (Курск, Россия)**

**Методика создания обучающего видео в практике учебного процесса
кафедр морфологического профиля**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/31>

Адрес: ¹ Кафедра анатомии человека, Курский государственный
медицинский университет, Россия, ² Лечебный факультет, Курский
государственный медицинский университет, Россия, ³ Педиатрический
факультет, Курский государственный медицинский университет, Россия

Электронная почта: Елена С. Черноморцева – cheses11@rambler.ru;
Виолетта Б. Тутова – tutova.vita@mail.ru; Олеся С. Зимина -
olesya.zimina03@gmail.com; Артем С. Звягинцев -
zwyaginczev.ar@yandex.ru; Мария Ю. Лунева - lunevamar797@gmail.com;
Илья И. Котенко - Kotenkoil@yandex.ru, Станислав Э. Черноморцев –
ChernomortsevSE@kursksmu.net

Аннотация: Статья освещает основные проблемы формирования
videобанка обучающих пособий для кафедр морфологического профиля с
целью повышения качества обучения студентов медицинских вузов.
Представлен опыт кафедры анатомии человека Курского государственного
медицинского университета (КГМУ) в разработке видеопособия по
анатомии жевательной мускулатуры.

Методы: сбор, анализ и обобщение информации по исследуемой
теме; видеосъемка натуральных препаратов и учебных моделей с
наглядной демонстрацией функций жевательных мышц; создание
аудиодорожки; наложение субтитров, обработка и монтаж обучающего
видео.

Результаты: В результате проделанной работы создан наглядный
методический материал в формате видеоролика с целью эффективного
изучения строения и функций жевательных мышц человека.

Использование данного обучающего видеопособия позволяет студентам самостоятельно, на высоком уровне подготовиться к практическим, итоговым, зачетным занятиям, профильным олимпиадам и выполнению научной работы.

Заключение: Внедрение подобных методов визуализации в образовательный процесс кафедр морфологического профиля будет способствовать формированию у студента практических навыков самообразования, положительно скажется на степени усвоения новой информации и умении правильно распределять время при самоподготовке.

Ключевые слова: жевательные мышцы, учебное пособие, визуализация, видеоролик, анатомия человека.

Chernomortseva Elena S. ¹, Tutova Violetta B. ², Chernomortsev Stanislav E. ³, Zimina Olesya S. ², Zvyagintsev Artem S. ², Luneva Maria Y. ², Kotenko Ilya I. ² (Kursk, Russia)

The methodology of a training video creating in the educational process practice of the morphological profile departments

Address: ¹Department of Human Anatomy, Kursk State Medical University, Russia, ²Faculty of Medicine, Kursk State Medical University, Russia, ³Faculty of Pediatrics, Kursk State Medical University, Russia.

Email: Elena S. Chernomortseva – cheses11@rambler.ru; Violetta B. Tutova – tutova.vita@mail.ru; Olesya S. Zimina - olesya.zimina03@gmail.com; Artem S. Zvyagintsev - zvyaginczev.ar@yandex.ru; Maria Y. Luneva - lunevamar797@gmail.com; Ilya I. Kotenko - Kotenkoil@yandex.ru, Stanislav E. Chernomortsev – ChernomortsevSE@kursksmu.net

Abstract Background: The article highlights the main problems of the formation of a video bank of teaching aids for departments of morphological

profile in order to improve the quality of teaching students of medical universities. The experience of the Department of Human Anatomy of Kursk State Medical University (KSMU) in the development of a video guide on the anatomy of chewing muscles is presented.

Methods: collection, analysis and generalization of information on the topic under study; videography of natural preparations and training models with a visual demonstration of the functions of the masticatory muscles; creation of an audio track; subtitling, processing and editing of a training video.

Results: As a result of the work done, a visual methodological material was created in the format of a video clip in order to effectively study the structure and functions of human masticatory muscles. The use of this video tutorial allows students to independently, at a high level, prepare for practical, final, credit classes, specialized Olympiads and scientific work.

Conclusion: The introduction of such visualization methods into the educational process of morphological profile departments will contribute to the formation of practical self-education skills in the student, will positively affect the degree of assimilation of new information and the ability to properly allocate time during self-preparation.

Keywords: masticatory muscles, textbook, visualization, video clip, human anatomy.

Актуальность: В связи с распространением в 2020 году коронавирусной инфекции, вызывающей атипичную пневмонию (COVID-19), в сфере образования появилась острая необходимость перевода студентов на дистанционный формат обучения без потери качества знаний, что оказалось сложной задачей для преподавательского состава многих учебных учреждений [1].

В результате сложившихся обстоятельств, большое количество студентов медицинских университетов столкнулись с проблемой поиска качественных материалов для наглядного изучения определенных дисциплин, в частности анатомии человека.

На современном этапе в условиях перехода к информационному обществу возрастает необходимость применения инновационных приемов и методов к организации учебного процесса медицинского вуза [2].

Вследствие вышеупомянутых фактов, на кафедре анатомии человека КГМУ была создана специальная электронная платформа, содержащая видеобазу с темами, необходимыми студентам для прохождения полного курса анатомии человека. Использование данных видеороликов позволило обучающимся не только наглядно изучать необходимый теоретический материал, но и, благодаря разного рода пояснениям, более углубленно и подробно разбираться в интересующих их вопросах. Однако предложенных электронных ресурсов оказалось недостаточно для качественного обучения, именно поэтому актуальной задачей стала необходимость значительного расширения информационной базы методов визуализации.

В современных реалиях, когда коронавирусная инфекция отступает, и студенты медицинских вузов вернулись к смешанному типу обучения, инновационная организация образовательного процесса с акцентом на самостоятельное обучение остается как никогда актуальна [3].

Цель работы: Создание методических материалов для наглядного изучения строения и функций жевательных мышц человека в формате обучающего видеоролика.

Материалы и методы работы: для создания методических материалов использовалась сверхкомпактная профессиональная 4К-видеокамера серии XA, оборудованная объективом с 20-кратным оптическим зумом (Canon), штатив, стабилизатор, светодиодные фонари (Yongnuo).

Для наглядного представления работы каждой из жевательных мышц, была привлечена группа актеров, которые демонстрировали соответствующие движения. Использован профессиональный аквагримм бренда «Attivio» путем нанесения рисунка на лицо актера для изображения локализации, формы, направления волокон, точек прикрепления

жевательных мышц.

Для записи аудиодорожек использовался портативный рекордер компании “Zoom”. Монтаж и обработка видеороликов проводились в универсальном видеоредакторе «Adobe Premiere Pro» версии 2021 года.

В качестве основного источника информации использовалась учебная литература для студентов медицинских вузов по анатомии под авторством М.Г. Привеса, и атласы под авторством Р.Д. Синельникова [4, 5]. Пластиковые модели с изображением жевательных мышц, кости черепа, использованные при создании видеоролика, были предоставлены кафедрой анатомии человека КГМУ.

Методы, которые использовались при создании данного видеопособия, включали сбор, анализ и обобщение информации по исследуемой теме; видеосъемка натуральных препаратов и учебных моделей с наглядной демонстрацией функций жевательных мышц; создание аудиодорожки; наложение субтитров, обработка и монтаж видео.

Результаты проделанной работы: Первым шагом в разработке подобного проекта был набор команды для качественного изучения проблемы создания видеобанка наглядных обучающих методических материалов по выбранному предмету. Распределение ролей в команде проводилось в соответствии с предрасположенностью каждого члена к определенному виду деятельности. После составления плана работы, проводили сбор, изучение и анализ имеющейся информации по данной теме [6].

Подобрав подходящую локацию, аппаратуру и нужные расходные материалы, приступили к основному этапу работы. Установка штатива, камеры, освещения и фона проводилась параллельно с нанесением аквагрима художником на одного из актеров. Гример изображал на лице модели по одной из представленных в данной группе мышц.

В ходе съемок, работа модели заключалась в наглядной иллюстрации траекторий движений различных мышц на камеру. Подбор ракурсов, освещения, видеосъемку и координирование действий актера

совершал оператор.

Следующим этапом работы являлась съемка мест начала и прикрепления изучаемых мышц на натуральных препаратах. Для этого использовалась база материалов, предоставленная кафедрой анатомии КГМУ. Подготовка съемочной зоны, изучение препаратов, костей, моделей, а также сама съемка проводилась в одной из учебных аудиторий ВУЗа. Места прикрепления мышц были показаны одним из участников специальным пинцетом. Демонстрация сопровождалась теоретическим объяснением материала, параллельно в кадре давались субтитры для лучшего усвоения соответствующих латинских терминов.

Создание обучающего видео включало съемку препаратов натуральных мышц из фонда коллекции анатомического театра КГМУ, что помогло более наглядно описать и продемонстрировать изучаемые мышцы.

Озвучка пособия проводилась актерами дубляжа после завершения всех работ с визуальной частью видеоролика. Для этого использовалась профессиональная аппаратура записи звука. Озвучка проводилась в специализированном помещении, которое исключало возможность появления различных звуковых дефектов.

Монтаж видеоролика проводился в программе «Adobe Premiere Pro». Он включал в себя обрезку, соединение, замещение, перестановку кадров, подбор и накладывание звука, цветовую коррекцию видео, наложение и подбор текста и музыки.

Наше видеопособие предназначено для обучения как русскоязычных, так и англоязычных иностранных студентов медицинских вузов, так как во втором варианте произведена переозвучка видео и, в результате, объяснение проводится на английском языке [7]. Подобный вид обучающего пособия доступно и наглядно даёт основные представления об анатомии и физиологии жевательных мышц человека.

Данный обучающий контент может использоваться в качестве повторения пройденного материала, при подготовке к занятиям, к

различным научным конкурсам и олимпиадам в очном и удаленном формате, что говорит о необходимости и важности создания подобных методических видеоресурсов.

Таким образом, широко представленная в наглядной форме учебная информация о строении и работе жевательных мышц человека, является наиболее доступной для восприятия студента, способствует быстрому и эффективному усвоению сложного материала. Такой вид пособия эффективно дополнит арсенал наглядных средств как для очного, так и дистанционного обучения студентов медицинских вузов.

Выводы: В результате проделанной работы создан наглядный методический материал в формате видеоролика с целью эффективного изучения строения и функций жевательных мышц человека. Использование данного обучающего видеопособия позволяет студентам самостоятельно, на высоком уровне подготовиться к практическим, итоговым, зачетным занятиям, профильным олимпиадам и выполнению научной работы.

Создание данного видеопособия внесло весомый вклад в формирование мультимедийного банка кафедры анатомии, который продолжает интенсивно пополняться новыми образовательными роликами.

Список литературы

1. Лукашенко А.В. Дистанционное обучение студентов медицинского вуза на платформах Moodle и Zoom / А.В. Лукашенко, Т.В. Чуева, Е.С. Черноморцева // Матрица научного познания. 2021.- №11-1. - с. 262-266. Lukashenko A.V. Distance learning of medical university students on the Moodle and Zoom platform / A.V. Lukashenko, T.V. Chueva, E.S. Chernomortseva // The matrix of scientific knowledge. 2021.- No. 11-1. - pp. 262-266.

2. Алексеева, Н.Т. Преподавание анатомии человека с использованием современных интерактивных технологий / Н.Т. Алексеева, А.Г. Кварацхелия, С.В. Ключкова // Материалы межрегиональной заочной

научно - практической интернет - конференции, посвященной 90 - летию со дня рождения Александра Васильевича Краева: сб. научных статей. - 2018. С. 12 - 17. Alekseeva, N.T. Teaching human anatomy using modern interactive technologies / N.T. Alekseeva, A.G. Kvaratskhelia, S.V. Klochkova // Materials of the interregional correspondence scientific and practical Internet conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of Alexander Vasilyevich Krayev: collection of scientific articles. - 2018. pp. 12-17.

3. Клименко А.Е. Современные методы визуализации в практике изучения анатомии человека / А.Е. Клименко, А.А. Колоколова, Е.С. Черноморцева // Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию КГМУ, – Курск: КГМУ, Т. II, 2020, с. 867-871. Klimenko A.E. Modern visualization methods in the practice of studying human anatomy / A.E. Klimenko, A.A. Kolokolova, E.S. Chernomortseva // Collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific Conference dedicated to the 85th anniversary of KSMU - Kursk: KSMU, Vol. II, 2020, pp. 867-871

4. Привес, М.Г. Анатомия человека: учеб. для рос. и иностр. студентов мед. вузов и фак./ М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. – 12-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2017. – 720с.: ил. Prives M.G. Human anatomy: textbook. for Russian and foreign students of medical universities and faculty/ M.G. Prives, N.K. Lysenkov, V.I. Bushkovich. – 12th ed., reprint. and additional – St. Petersburg: Publishing house of SPbMAPO, 2017. – 720s.: ill.

5. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека [Текст] : [учеб. пособие для студентов мед. вузов] : в 4 т. / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников, А. Я. Синельников ; под общ. ред. А. Г. Цыбулькина. - 8-е изд., перераб. - М. : Новая волна : Изд. Умеренков. - Т. 1 : Учение о костях, соединении костей и мышцах. - 2018. - 487 с. : цв. ил. Sinelnikov, R. D. Atlas of human anatomy [Text] : [textbook. manual for students of medical universities] : in 4 volumes / R. D. Sinelnikov, Ya. R. Sinelnikov, A. Ya. Sinelnikov ; under the general editorship of A. G. Tsybulkin. - 8th ed., reprint - M. : New Wave : Ed. Umerenkov. - Vol. 1 : The doctrine of bones, the

connection of bones and muscles. - 2018. - 487 p.: il.

6. Standring, S. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. New York, Elsevier, 2016.

7. Чуева Т.В., Черноморцева Е.С. Особенности преподавания анатомии человека англоговорящими иностранными студентами // Интегративные тенденции в медицине и образовании – 2018: сборник научных статей. – Курск: МКУ «ИЦ «ЮМЭКС», 2018.- Т.2.– С. 122-125.
Chueva T.V., Chernomortseva E.S. Features of teaching human anatomy by English-speaking foreign students // Integrative trends in medicine and education – 2018: collection of scientific articles. – Kursk: MCU "IC "YUMEX", 2018. - Vol.2.– pp. 122-125.

Шишкина Виктория В. ¹, Клочкова Светлана В. ^{2,3}, Алексеева Наталия Т. ¹, Самодурова Наталья Ю. ¹, Герасимова Ольга А. ¹, Самойленко Татьяна В. ¹, Антакова Любовь Н. ¹ (Воронеж, Москва, Россия)

Морфофункциональные особенности тучных клеток при инфицировании *Helicobacter pylori*

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/32>

Адрес: ¹Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко. Воронеж, Россия, ²Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, ³ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия,

Электронная почта: Виктория В. Шишкина - 4128069@gmail.com; Светлана В. Клочкова - swetlana.chava@yandex.ru; Наталия Т. Алексеева - alexeevant@list.ru; Наталья Ю. Самодурова - nataly.samodurov@yandex.ru; Ольга А. Герасимова - stavro7@mail.ru, Татьяна В. Самойленко - antailkka@mail.ru; Любовь Н. Антакова – tsvn@bk.ru

Аннотация: Одними из ключевых промоторов в регуляции каскада воспалительных медиаторов являются тучные клетки, обладающие широким арсеналом биологически активных веществ. В патогенезе гастрита, ассоциированного с *H. pylori* принимают активное участие различные виды иммунокомпетентных клеток - макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, а также тучные клетки. Антигенпредставляющие свойства тучных клеток представляют интерес в аспекте взаимодействия с *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*).

Цель: Выявление триптазного профиля тучных клеток слизистой оболочки желудка в иммунопатогенезе *H. Pylori*.

Материалы и методы: Было проанализировано 19 биоптатов слизистой оболочки желудка с неизвестным статусом инфицированности *H. pylori*. С использованием технологии двойного иммунофлуоресцентного

маркирования детектировали локализацию триптаза-позитивных тучных клеток и штаммов *H. pylori*.

Результаты: У пациентов, инфицированных *H. pylori* (n=12), отмечалось статистически значимое увеличение количества триптаза-позитивных тучных клеток в 2,03 раза ($177,99 \pm 30,55$ vs $88,58 \pm 11,49$, $p < 0,05$). Количественные показатели тучных клеток у группы пациентов с не выявленным патогеном (n=7), но имеющих признаки хронического воспалительного процесса слизистой оболочки желудка, были статистически значимо ниже по сравнению с группой инфицированных пациентов.

Заключение: В гастробиоптатах выявлена локализация триптаза-позитивных тучных клеток и штаммов *H. pylori*, что свидетельствует о тесной вовлеченности в развитие воспалительных реакций слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; желудок; гастрит; тучные клетки; триптаза.

Victoria V. Shishkina¹, Svetlana V. Klochkova^{2,3}, Natalia T. Alekseeva¹, Natalia Yu. Samodurova¹, Olga A. Gerasimova¹, Tatiana V. Samoilenko¹, Lyubov N. Antakova¹ (Voronezh, Moscow, Russia)
Morphofunctional features of mast cells in infection *Helicobacter pylori*

Address: ¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, ² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia, ³ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia,

Email: Victoria V. Shishkina - 4128069@gmail.com; Svetlana V. Klochkova - swetlana.chava@yandex.ru; Natalia T. Alekseeva - alexeevant@list.ru; Natalia Yu. Samodurova - nataly.samodurov@yandex.ru;

Olga A. Gerasimova - stavro7@mail.ru, Tatiana V. Samoilenko - antailkka@mail.ru; Lyubov N. Antakova– tsvn@bk.ru

Abstract Background: One of the key promoters in the regulation of the cascade of inflammatory mediators are mast cells with a wide arsenal of biologically active substances. Various types of immunocompetent cells - macrophages, neutrophils, eosinophils, dendritic cells, T- and B-lymphocytes, as well as mast cells - are actively involved in the pathogenesis of gastritis associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Antigen-presenting properties of mast cells are of interest in the aspect of interaction with *H. Pylori*. The aim of the study was to identify the tryptase profile of mast cells of the gastric mucosa in the immunopathogenesis of *H. Pylori*.

Materials and methods: 19 biopsies of the gastric mucosa with an unknown infectious status of *H. pylori* were analyzed. Localization of tryptase-positive mast cells and *H. pylori* strains was determined using double immunofluorescence tagging technology.

Results: In patients infected with *H. pylori* (n=12), a statistically significant increase in the number of tryptase-positive mast cells was observed by 2.03 times (177.99 ± 30.55 vs. 88.58 ± 11.49 , $p < 0.05$). Quantitative indicators of mast cells in the group of patients with an undetected pathogen (n=7), but with signs of chronic inflammatory process of the gastric mucosa, were statistically significantly lower compared to the group of infected patients.

Conclusion: In gastrobiopsates, the solocalization of tryptase-positive mast cells and *H. pylori* strains was revealed, which indicates a close involvement in the development of inflammatory reactions of the gastric mucosa.

Keywords: *Helicobacter pylori*, stomach, gastritis, mast cells, tryptase.

Рак желудка занимает четвертое место среди болезней онкологического спектра [1] и является одной из ведущих причин смертности населения во всем мире [1, 2]. Значительная доля рака желудка возникает на фоне воспаления слизистой оболочки желудка,

наиболее частой причиной которого является *H. pylori* [2, 3], что составляет не менее половины человеческой популяции [4] и в большинстве случаев протекает без манифестации [5, 6]. Мужчины подвержены более высокому риску развития рака желудка, чем женщины [2], что может быть связано с увеличением на поздней стадии рака желудка у мужчин числа рецепторов андрогенов в стромальных клетках. Эрадикация *H. pylori* эффективно предотвращает канцерогенез желудка и гастрит без выраженной атрофии или кишечной метаплазии [7]. Необходимо отметить, что среди приоритетных задач здравоохранения стоит профилактика рака, решаемая за счет комплексного подхода. Характер питания может влиять на течение различных гастритов, в том числе ассоциированного с *H. pylori*, и раком желудка [8].

Особый тип воспалительной реакции при геликобактерной инфекции, характеризующийся одновременной смешанной острой и хронической формой с тесным вовлечением системы врожденного иммунитета, представляет высокий научный интерес на протяжении длительного времени [9, 10, 11]. Бактерия способна переходить из спиральной формы в кокковую, что обуславливает уникальный механизм выживания в желудочно-кишечном тракте хозяина [12]. В патогенезе гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, принимают активное участие различные виды иммунокомпетентных клеток - макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, а также тучные клетки (ТК) [2, 6]. Триптаза является специфической протеазой ТК и вовлечена в формирование физиологических и патологических процессов организма [13]. ТК через активность трипсазы инициируют воспаление, рекрутинг гранулоцитов, приводят к возрастанию проницаемости капилляров, изменению межклеточного сигналинга, активности других клеток и неклеточных компонентов [13]. Триптаза ТК может способствовать как заживлению ран, так и развитию внутриорганного фиброза, регулируя миграцию и синтетическую способность фибробластов [14]. Данный факт важно учитывать в аспекте патогенеза геликобактер-ассоциированного гастрита. Известна способность ТК,

подобно нейтрофилам, формировать внеклеточные ловушки для развития антибактериальных эффектов [15]. Цель работы – с использованием технологии двойного иммуномаркирования с одновременной детекцией триптазы ТК и *H. pylori* оценить триптазный профиль ТК и возможные биологические эффекты в иммунопатогенезе *H. pylori*-ассоциированного воспаления.

Материал и методы исследования. Гастробиоптаты 19-ти пациентов с неизвестным статусом инфицированности *H. pylori* – два биоптата из антрального отдела, два из тела и один из угла желудка (в соответствии с протоколом взятия материала международных классификаций хронического гастрита) подвергались технологии двойного иммунофлуоресцентного маркирования, в процессе которой детектировали локализацию триптаза-позитивных тучных клеток и штаммов *H. pylori*. Пробоподготовка биоптатов включала фиксацию нейтральным раствором 10%-го нейтрального формалина в течение 24-48 ч, использование гистологического процессора MTP (SLEE, Германия), заливку в парафин в модульной системе Tissue-Tek® TEC™ 5 (Sakura Seiki Co.Ltd. Япония) и изготовление гистологических срезов на полуавтоматическом ротационном микротоме Accu-Cut® SRM™ 200 (Sakura Finetek Europe B.V., Нидерланды). Для обзорной микроскопии микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также красителем Гимза. Наличие инфицирования *H. pylori* слизистой оболочки желудка определяли с помощью иммуногистохимического метода [16]. Для идентификации *H. pylori* срезы депарафинировали и инкубировали с кроличьими моноклональными антителами (ab172611, разведение 1:500) в течение ночи. Затем наносили вторичные козы антикроличьи антитела AmpliStain™ anti-Rabbit 1-Step HRP #AS-R1-HRP, которые выявляли реагентом ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrate Kit (#SK-4105) согласно инструкции изготовителя. В результате при завершении окрашивания данной методикой на микропрепаратах желудка визуализировались различные формы *H. pylori* с вариабельной степенью обсемененности. Отдельно производили иммуногистохимическую детекцию триптазы ТК

мышинными моноклональными антителами (ab2378, разведение 1:2000) в течение ночи. Затем наносили вторичные антитела, конъюгированные с HRP (Goat anti-Mouse IgG H&L, #AS-M1-HRP), которые выявляли реагентом ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105). Окрашивание данной методикой на микропрепаратах желудка визуализировало триптаза-позитивные ТК, отдельно расположенные гранулы, либо фрагменты цитоплазмы. Для оценки взаимодействия ТК и *H. pylori* в иммунопатогенезе воспаления применяли технологию множественного иммуномаркирования [16, 17]. В качестве первичных антител использовали кроличьи моноклональные антитела к *H. pylori* (ab172611, разведение 1:500) и мышинные моноклональные антитела к триптазе (ab2378, разведение 1:2000) и инкубировали в течение ночи. Затем наносили вторичные антитела: Goat Anti-Rabbit IgG H&L (Cy3®) и Anti-Mouse IgG H&L (Alexa Fluor® 488), ядра клеток окрашивали красителем DAPI Staining Solution в течение 24 с и наносили флуоресцентную среду для заключения.

Для установления уровня выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка определение стадии хронического гастрита осуществляли согласно современной классификации хронического гастрита OLGA — Operative Link for Gastritis Assessment, модифицированный вариант OLGA system.

Гастробиоптаты изучали на микроскопе ZEISS Axio Imager. A2 с системой фотодокументирования изображений. Обработывали полученные снимки с помощью программы ZEN 2.3 (Carl Zeiss, ФРГ). Определение количества триптаза-позитивных ТК в биопсийном материале проводилось с помощью планиметрического анализа на поле зрения с использованием объектива x20. Для подсчетов при имеющейся возможности использовали 60 полей зрения на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования исследовательского микроскопа ZEISS Axio Imager.A2 («Carl Zeiss Microscopy», Германия). Изображения были документированы цветной камерой для светлопольной микроскопии Camera AxioCam 506 color. В

дальнейшем, полученные числовые значения пересчитывались для получения количественных данных, отражающих плотность распределения ТК на мм² биопсийного материала.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программного обеспечения SPSS (V. 13.0). Результаты представлены в виде среднего значения (M) \pm m (стандартная ошибка среднего). Для оценки достоверности различий между двумя группами использовали t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни в случае непараметрического распределения.

Исследования выполнены на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все этапы исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Данное исследование одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации №7 от 20.03.2020.

Результаты и их обсуждение. Анализ слизистой оболочки биоптатов желудка у пациентов с неизвестным статусом инфицированности *H. pylori*, проводился комплексно. С использованием иммуногистохимического подхода производилась идентификация патогена в гастробиоптатах.

В 57,1% случаев отмечался хронический геликобактерный гастрит антральной локализации, 28,6% – соответствовали фундальному и 14,3% диффузному типу распространенности. Степень обсемененности *H. pylori* оценивалась по шкале от 0 до 3, где 0 – отсутствие *Helicobacter pylori*, 3 – выраженная степень.

У пациентов, инфицированных *H. pylori* (n=12), отмечалось статистически значимое увеличение количества триптаза-позитивных тучных клеток в 2,03 раза ($177,99 \pm 30,55$ vs $88,58 \pm 11,49$, $p < 0,05$). Количественные показатели тучных клеток у группы пациентов с не выявленным патогеном (n=7), но имеющих признаки хронического воспалительного процесса слизистой оболочки желудка, были статистически значимо ниже по сравнению с группой инфицированных пациентов.

ТК слизистой оболочки желудка при наличии *H. pylori* в большем числе случаев визуализировались с интенсивной дегрануляцией ($69,68 \pm 16,49$ vs $18,21 \pm 2,58$, $p < 0,05$).

Наблюдалась более высокое содержание изолированно локализованных триптаза-позитивных гранул ТК в строме желудка и отдельно расположенных фрагментов ТК, что позволяет предположить активизацию формирования автономных триптаза-содержащих структур в условиях инфицирования, обеспечивающих расширение площади формирования селективных эффектов.

Вероятнее всего, такой формат контроля местного гомеостаза в условиях присутствия *H. pylori* обладает своими преимуществами, поскольку в целом достигается одновременное накопление триптазы в большем количестве локусов слизистой оболочки, и, соответственно, повышается эффективность регуляции специфического тканевого микроокружения. Обращает на себя внимание возрастание частоты внутритропуляционного контактирования ТК друг с другом в условиях присутствия *H. pylori*, что может отражать закономерности их функциональной активности при геликобактер-обусловленном гастрите. Клеточная ассоциация «тучная клетка-фибробласт», осуществляющая контроль над процессами ангиогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса стромы слизистой оболочки желудка, статистически значимо чаще встречалась у пациентов с подтвержденным геликобактер-ассоциированным процессом.

Высокая плотность ТК у пациентов с геликобактерной инфекцией может расцениваться как дополнительное морфологическое свидетельство активности гастрита по сравнению с группой пациентов с отрицательным статусом.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить активизацию экспрессии триптазы ТК, коррелирующей с увеличением степени выраженности воспалительного компонента слизистой оболочки желудка у пациентов с *H. pylori* в гораздо большей степени относительно неинфицированных пациентов. С одной стороны, не вызывает сомнения, что ТК играют важное значение в формировании резистентности слизистой оболочки желудка и участвуют в восстановлении целостности поврежденных тканей [3]. Секреция триптазы тучными клетками увеличивает муцинообразование железистыми эпителиоцитами, и как следствие, проявляет протективные свойства слизистой в ответ на воздействие геликобактериальной уреазы [19].

Заключение. С помощью технологии двойного иммунофлуоресцентного маркирования триптазы ТК и *H. pylori* удалось выявить особенности в отношении гистотопографии триптазы, с формированием участков скопления крупных свободнолежащих гранул вокруг желез, имеющих выраженную степень обсемененности *H. pylori*. В гастробиоптатах выявлена солокализация триптаза-позитивных тучных клеток и штаммов *H. pylori*, что свидетельствует о тесной вовлеченности в развитие воспалительных реакций слизистой оболочки желудка. У пациентов, инфицированных *H. pylori* (n=12), отмечалось статистически значимое увеличение количества триптаза-позитивных тучных клеток в 2,03 раза ($177,99 \pm 30,55$ $88,58 \pm 11,49$, $p < 0,05$). Количественные показатели тучных клеток у группы пациентов с не выявленным патогеном (n=7), но имеющих признаки хронического воспалительного процесса слизистой оболочки желудка, были статистически значимо ниже по сравнению с группой инфицированных пациентов. Высокая плотность ТК у пациентов с геликобактерной инфекцией может расцениваться как дополнительное морфологическое свидетельство активности гастрита по сравнению с

группой пациентов с отрицательным статусом. Очевидно, такой формат контролирования местного гомеостаза в условиях присутствия *H. pylori* обладает своими преимуществами, поскольку в целом достигается одновременная аккумуляция триптазы в большем количестве локусов слизистой оболочки, и, соответственно, повышается эффективность регуляции специфического тканевого микроокружения. Атрофические явления были отмечены в двух биоптатах желудка пациентов, инфицированных *H. pylori* с максимально высоким количеством ТК. Роль ТК в данном процессе неоднозначна, обуславливается особенностями клеточного микроокружения, зависит от степени повреждения слизистой оболочки, бактериальной обсеменённости и длительности течения воспалительного процесса.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

1. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries// *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68, № 6. P.394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Tsukamoto T., Nakagawa M., Kiriya Y., Toyoda T., Cao X. Prevention of Gastric Cancer: Eradication of *Helicobacter Pylori* and Beyond // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, № 8. P. 1699. doi: 10.3390/ijms18081699.
4. Santos M.L.C., de Brito B.B., da Silva F.A.F., Sampaio M.M., Marques H.S., Oliveira E. Silva N. et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations // *World J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 26, №28:4076-4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076. PMID: 32821071.

5. Baj J., Forma A., Sitarz M., Portincasa P., Garruti G., Krasowska D. et al. *Helicobacter pylori* virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment // *Cells* 2021. Vol. 10, № 1. P. 27. doi: 10.3390/cells10010027. PMID: 33375694.
6. Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms // *Braz. J. Microbiol.* 2022. doi:10.1007/s42770-021-00675-0.
7. Самодурова Н.Ю., Мамчик Н.П., Истомин А.В., Клепиков О.В., Соколенко Г.Г. Определение территорий риска по уровню алиментарно-зависимых заболеваний с учетом региональных особенностей структуры питания населения // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2018. № 5. С. 42-47. Samodurova N.Yu., Mamchik N.P., Istomin A.V., Klepikov O.V., Sokolenko G.G. Opredelenie territorij riska po urovnyu alimentarno-zavisimy`x zabolevanij s uchetom regional`ny`x osobennostej struktury` pitaniya naseleniya // *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2018. № 5. S. 42-47.
8. Konturek J.W. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer // *J. Physiol. Pharmacol.* 2003. Vol. 54, № 3. P. 23-41.
9. Nozaki K., Shimizu N., Inada K., Tsukamoto T., Inoue M., Kumagai T. et al. Synergistic promoting effects of *Helicobacter pylori* infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils // *Jpn. J. Cancer Res.* 2002. Vol. 93, №10. P.1083-9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01209.x.
10. Velin D., Michetti P. Immunology of *Helicobacter pylori* infection // *Digestion.* 2006. Vol. 73, №2-3. P. 116-23.
11. Ieni A., Barresi V., Rigoli L., Fedele F., Tuccari G., Caruso R. Morphological and Cellular Features of Innate Immune Reaction in *Helicobacter pylori* Gastritis: A Brief Review// *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol.17, №1. P. 109. doi:10.3390/ijms17010109.

12. Molnar B., Galamb O., Sipos F., Leiszter K., Tulassay Z. Molecular pathogenesis of Helicobacter pylori infection: the role of bacterial virulence factors // Dig. Dis. 2010. Vol. 28 (4-5). P. 604-608. doi: 10.1159/000320060.

13. Шишкина В.В., Атыкшин Д.А. Тучные клетки и фибриллогенез коллагена в условиях невесомости // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. № 8(3). С. 79-88. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2019-8-3-79-88>.
Shishkina V.V., Atyakshin D.A. Tuchny`e kletki i fibrillogenez kollagena v usloviyax nevesomosti // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2019. № 8(3). S. 79-88. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2019-8-3-79-88>.

14. Шишкина В.В., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Соболева М.Ю., Есауленко Д.И., Антакова Л.Н., Герасимова О.А., Самодурова Н.Ю., Самойленко Т.В. Триптазный профиль популяции тучных клеток кожи крыс при раневом процессе// Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9. № 4. С. 84-89. Shishkina V.V., Klochkova S.V., Alekseeva N.T., Soboleva M.Yu., Esaulenko D.I., Antakova L.N., Gerasimova O.A., Samodurova N.Yu., Samojlenko T.V. Triptazny`j profil` populyacii tuchny`x kletok kozhi kry`s pri ranevom processe// Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020. T. 9. № 4. S. 84-89.

15. Elieh Ali Komi D., Kuebler W.M. Significance of Mast Cell Formed Extracellular Traps in Microbial Defense // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2021. P.1-20. doi:10.1007/s12016-021-08861-6.

16. Buchwalow I.B., Boecker W. Immunohistochemistry: Basics and Methods. 1st ed. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2010. ISBN: 978-3-642-42502-8, 153 p. doi.org/10.1007/978-3-642-04609-4.

17. Atyakshin D.A., Shishkina V.V., Gerasimova O.A., Meshkova V.Y., Samodurova N.Y., Samoilenko T.V., Buchwalow I.B., SamoiloVA V.E., Tiemann M. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population // Acta Histochem. 2021. Vol. 123, № 4. P.151711. doi:10.1016/j.acthis.2021.151711.

18. Кононов А.В. Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии,

колопроктологии. 2018. вып.28 №4. 91-101. doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-91-101. Kononov A.V. Rol' patologoanatomicheskogo zaklyucheniya «Xronicheskij gastrit» v sisteme personificirovannoj kancerprevencii. // Rossijskij zhurnal gastroe`nterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018. vy`p.28 №4. 91-101. doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-91-101.

19. Zaib S., Tayyab Younas M., Zaraei S.O., Khan I., Anbar H., El-Gamal M. Discovery of urease inhibitory effect of sulfamate derivatives: Biological and computational studies // Bioorg Chem. 2021. Vol. 119. P.105545.

Chuchkova Natalya N., Pazinenko Ksenia A., Smetanina Marina V.
(Izhevsk, Russia)

**Association between hyperhomocysteinemia, proliferation and
polyploidization of hepatocytes**

<https://doi.org/10.21626/cb.22.humanmorphology/33>

Address: Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Email: Natalya N. Chuchkova – mig05inbx.ru

Ksenia A. Pazinenko, k.pazinenko@yandex.ru

Marina V. Smetanina, lisenok0910@rambler.ru

Abstract. Hyperhomocysteinemia is a factor in the development of non-alcoholic fatty liver dystrophy. Aim of research is to find out the effect of hyperhomocysteinemia on the regenerative process of liver cells.

Materials and methods. The histological structure of the liver was studied in *Rattus norvegicus* Berk white rats (n=25) (control group – 10 animals, comparison group with moderate hyperhomocysteinemia – 15 animals). On histological sections stained with hematoxylin and eosin, the following were calculated: the number of nuclei (per 100 μm^2), the proportion of binuclear cells (%), the area (in μm^2) and the diameter (in μm) of the nucleus; the nuclear cytoplasmic index was calculated. We using Immunohistochemical stain by antibodies to detect the expression of the Ki-67 marker (rabbit IgG, 1:200; Cell Marque Corporation, USA), the number and intensity of expression of Ki-67-positive cells in the field of view of the microscope were determined. The data of the group indicators were analyzed using analysis of variance (ANOVA) by SPSS software. The differences between the groups were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results. In the liver of animals with moderate hyperhomocysteinemia, the presence of two processes was revealed at the same time. It is reactive-dystrophic (the presence of periportal leukocyte-lymphocyte infiltrates, the

appearance of cells in a state of dystrophy and necrosis) and regenerative (an increase in the core area from $52,51 \pm 4,5$ to $56,68 \pm 5,58 \mu\text{m}^2$, nuclear-cytoplasmic ratio, an increase in the number and intensity of Ki expression-67+ cells). The presence of hepatocytes with very large nuclei (polyploid), which make up 12,5% of the entire population is characteristic of homocysteine-induced liver pathology.

Conclusion. Hyperhomocysteinemia, along with a decrease in the number and dystrophy of individual hepatocytes, leads to an increase in the diameter and area of the cell nucleus, an increase in the intensity of proliferation, the appearance of polyploid nuclei, which increases the regenerative potential of the liver and provides a crucial role in the homeostasis of the gland. Finding data obtained require further research to determine the "critical point" of the transition, which will allow modulating the functions of liver tissue.

Keywords: hyperhomocysteinemia, hepatocytes, proliferation, polyploidy

Introduction. In a healthy liver, hepatocytes are mostly at rest [1]. It was found that 84,1% of hepatocytes do not multiply in the liver over a span of 9,5-9,7 months [2]. It is also known that the liver has a high capacity for reparative regeneration and the proliferative activity of hepatocytes increases with resection and damage to the gland, but the mechanisms and biomarkers of drug damage to the liver are less well known [3, 4]. Numerous studies have shown that in the adult liver there is a connection between polyploidy and various cellular stresses, such as metabolic overload, DNA damage, chemical or drug damage to the liver [5, 6, 7]. Hyperhomocysteinemia is a factor of non-alcoholic fatty liver dystrophy [8]. In studies, there are indications of the relationship between non-alcoholic liver damage and the formation of polyploid cells [9, 10].

Aim of research is to find out the effect of hyperhomocysteinemia on the regenerative process of liver cells.

Materials and methods. The research was carried out on white rats *Rattus norvegicus* Berk of both sexes (25 animals) with a body weight of 200-220 gram in the autumn period (October-November), in the afternoon. The study was approved of the Committee on Biomedical Ethics of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (№ 656 of 23.04.2019). The animals were divided into 2 experimental groups: № 1 – intact control (n=10) – kept in a vivarium on a standard diet (extruded feed with free access to water); № 2 – comparison group (n=15) – animals with experimental moderate form of hyperhomocysteinemia (HHC) [11].

The animals were kept in compliance with the "Rules for carrying out work using experimental animals" (Order of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the USSR № 742 11.13.1984) and the Interstate Standard "Guidelines for the maintenance and Care of Laboratory Animals (2016). The liver was extracted after euthanasia of animals, fixed in 10% formalin, poured into Histomix paraffin medium, serial organ sections were prepared. Some histological preparations were stained with hematoxylin and eosin to assess the histo- and cell-structure of the tissue, the other part was stained immunohistochemically using a set of antibodies to detect the expression of the Ki-67 marker (rabbit IgG, 1:200; Cell Marque Corporation, USA). We used a mixture of second antibodies associated with Alexa Fluor 488 (anti-rabbit IgG 1:300; Webcam, USA) and Alexa Fluor 647 (anti-mouse IgG 1:300; Abcam, USA) for double immunofluorescence staining. On histological sections stained with hematoxylin and eosin, the following were calculated: the number of nuclei (per 100 μm^2), the proportion of binuclear cells (%), the area (in μm^2) and the diameter (in μm) of the nucleus; the nuclear cytoplasmic index was calculated. The number of Ki-67-positive cells was estimated in the field of view of a microscope at 400x magnification in 10 random fields of view on each 5 slice. We measured luminous intensity of the immunoresponsive product (in units) on frontal slices using morphometric programs Image ProInsite 8.0, Image ProPlus 6.0 (MediaCybernetics). The slices were studied using a Nikon ECLIPSE E200 fluorescent microscope.

The statistical method was used to determine the arithmetic mean (M), its error of mean (m). The results of the study were checked for the normality of the distribution using the criterion Shapiro-Wilk's. The data of the group indicators were analyzed using analysis of variance (ANOVA) by SPSS software. The differences between the groups were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results and their discussion. The level of homocysteine in the blood of experimental rats with hyperhomocysteinemia was $28,9 \pm 2,65$ $\mu\text{mol/l}$, in control animals was $8,5 \pm 0,6$ $\mu\text{mol/l}$. Pathohistological analyze of the liver of animals with HHC revealed the presence of two simultaneous processes in the tissue – reactive-dystrophic and regenerative in nature. Reactive-dystrophic processes included the presence of periportal leukocyte-lymphocyte infiltrates, the appearance of cells in a state of dystrophy and necrosis. Significantly (by 1,75 times, $p < 0,05$) the density of hepatocyte cells per unit area decreased (from $448,1 \pm 23,3$ in control animals to $256,2 \pm 15,5$ μm^2 in rats with HHC), the area of hepatocyte cytoplasm decreased by 1,55 times (from $326,03 \pm 19,69$ to $210,19 \pm 27,2$ μm^2). At the same time, the average area of a single nucleus increases from $52,51 \pm 4,5$ to $56,68 \pm 5,58$ μm^2 , the nuclear-cytoplasmic ratio increases by 1,65 times (from $0,17 \pm 0,04$ to $0,28 \pm 0,06$, $p < 0,05$). To assess the regenerative possibility of liver cells, we performed an immunohistochemical analysis of the expression of the Ki-67 protein in animals with hyperhomocysteinemia. In the control group of animals, the Ki-67 protein is present in a small part of the cells ($11,5 \pm 1,11$ pcs/ μm^2), the intensity of the histochemical product is insignificant ($39,85 \pm 1,86$ [relative units](#) in the field of view). While hyperhomocysteinemia leads to an increase in cells expressing the proliferation marker by 2,63 times ($30,3 \pm 4,09$ pcs/ μm^2), and to an increase in the intensity of expression by 1,68 times ($67,01 \pm 1,62$ [relative units](#) in the field of view).

The proliferation index in hyperhomocysteinemia increases by 4 times: from $0,03 \pm 0,01$ in the population of control hepatocytes to $0,12 \pm 0,07$ [relative units](#) at HHC ($p < 0,05$). It is known that after toxic liver damage caused by paracetamol, the cells surrounding the necrosis zone undergo proliferation, but

are accompanied by desynchronization of the cell cycle during regeneration [4]. In addition, recent studies reveal the role of Ki-67 in the regulation of the cell cycle as a whole, the maintenance of heterochromatin and the assembly of the perichromosomal layer on mitotic chromosomes [12, 13]. Characteristic of homocysteine-induced liver pathology is the presence of hepatocytes with very large nuclei and a high nuclear-cytoplasmic ratio ($0,296 \pm 0,17$ vs $0,197 \pm 0,12$ – control), which make up 12,5% of the entire population. No such cells were observed in the control. Presumably, such hepatocytes are polyploid. Polyploid hepatocytes provide regenerative and adaptive possibilities of the liver, provide protection of the gland from oxidative stress and genotoxic damage [5,14]. The fact of the appearance of large-nuclear (presumably polyploid) hepatocytes can be associated with an increase in the proliferation index. It is known that hepatocyte polyploidy is the result of both nuclear polyploidy (an increase for DNA per nucleus) and cellular polyploidy (an increase in the number of nuclei per cell), while cells can decrease in size [5].

Conclusion. The multidirectional changes in the hepatocyte population obtained by us: on the one hand, a decrease in the number of cells, dystrophic changes in them, on the other hand, an increase in the diameter and area of cell nuclei in part of cells, an increase in the intensity of proliferation, the appearance of polyploid nuclei, indicate various mechanisms of the effect of increased homocysteine content on liver cell populations, on the one hand, its total cytotoxic effect and, at the same time, increase the regenerative potential of the liver, providing a crucial role in the homeostasis of the gland. The data obtained require further research to determine the "critical point" of the transition to an in-depth pathological process, which will allow modulating certain functions of liver tissue.

Conflict of interest information: the authors declare no conflict of interest.

References:

1. Michalopoulos, G.K. & Bhushan, B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 18(1):40-55, 2021.
2. Chen, F., Jimenez, R.J., Sharma, K., Luu, H.Y., Hsu, B.Y., Ravindranathan, A., Stohr, B.A. & Willenbring, H. Broad distribution of hepatocyte proliferation in liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell*, 26(1):27-33.e4, 2020.
3. Clemens, M.M., McGill, M.R. & Apte, U. Mechanisms and biomarkers of liver regeneration after drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol.*, 85:241-262, 2019.
4. Bhushan, B., Gunewardena, S., Edwards, G. & Apte, U. Comparison of liver regeneration after partial hepatectomy and acetaminophen-induced acute liver failure: A global picture based on transcriptome analysis. *Food Chem Toxicol*, 139:111186, 2020.
5. Donné, R., Saroul, M., Maillet, V., Celton-Morizur, S. & Desdouets, C. La polyplôidie hépatique - Dr Jekyll ou Mr Hyde [Hepatic polyploidy: Dr Jekyll or Mr Hyde]. *Med Sci (Paris)*, 35(6-7):519-526, 2019.
6. Lin, S., Nascimento, E.M., Gajera, C.R., Chen, L., Neuhöfer, P., Garbuzov, A., Wang, S. & Artandi, S.E. Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury. *Nature*, 556(7700):244-248, 2018.
7. Campana, L., Esser, H., Huch, M. & Forbes, S. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 22(9):608-624, 2021.
8. Vatsalya, V., Gala, K.S., Hassan, A.Z., Frimodig, J., Kong, M., Sinha, N. & Schwandt, M.L. Characterization of Early-Stage Alcoholic Liver Disease with Hyperhomocysteinemia and Gut Dysfunction and Associated Immune Response in Alcohol Use Disorder Patients. *Biomedicines*, 9(1):7, 2020.
9. Н.Н. Чучкова, Н.В. Кормилиня, П.В. Смирнов Морфофункциональная оценка нуклеолярного аппарата гепатоцитов и

лимфоцитов брыжеечных лимфоузлов крыс при измененном характере питания // Вестник УдГУ. Серия Биология. - №3. – 2016. – N.N.

Chuchkova, N.V. Kormilina, P.V. Smirnov. Morfofunkcional'naya ocenka nukleolyarnogo apparata gepatocitov i limfocitov bryzheechnyh limfouzlov kryс pri izmenennom haraktere pitaniya //Vestnik UdGU. Seriya Biologiya. - №3. – 2016. – 98-104.

10. Gentric, G., Maillet, V., Paradis, V., Couton, D., L'Hermitte, A., Panasyuk, G., Fromenty, B, Celton-Morizur, S. & Desdouets, C. Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest., 125(3):981-92, 2015.

11. Pazinenko, K.A., Chuchkova, N.N., Smetanina, M.V., Pazinenko, O.A., Panteleev, K.E., Ivanov, G.V. & Kormilina N.V. Dynamics of Biochemical and Cytological Parameters of Rat Blood in Simulated Chronic Alimentary Methionine-Induced Homocysteinemia. Journal Biomed, 17(2):46-57, 2021.

12. Cuylen, S., Blaukopf, C., Politi, A.Z., Müller-Reichert, T., Neumann, B., Poser, I., Ellenberg, J., Hyman, A.A. & Gerlich, D.W. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. Nature, 535(7611):308-312, 2016.

13. Sun, X. & Kaufman P.D. Ki-67: more than a proliferation marker Chromosoma, 127(2):175-186, 2018.

14. Matsumoto, T., Wakefield, L., Tarlow, B.D. & Grompe, M. In vivo lineage tracing of polyploid hepatocytes reveals extensive proliferation during liver regeneration. Cell Stem, 26(1):34-47, 2020.