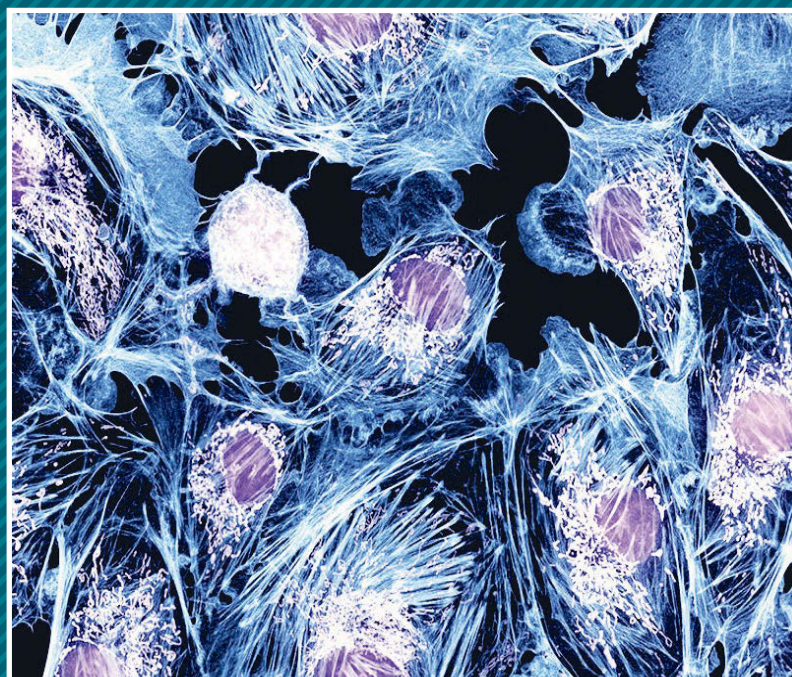


RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



2020
Volume 5
4

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2020, VOLUME 5, N 4

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л.А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Издатель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

srccenter@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 5,5.

Тираж до 500 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 517.

Подписано в печать 28.12.2020.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Зам. гл. редактора Head Editor-in-Chief

д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD

Технический редактор Technical Editor

М.А. Пахомова M.A. Pahomova

Профессор Г. Алиев (США) G. Aliev, MD, PhD, Prof. (USA)

д. м. н., профессор Е.В. Зиновьев E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.

чл. корр. РАН, д. м. н., проф. А.М. Иванов A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr.member. RAS

чл. корр. РАН, д. м. н., проф. Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr.member. RAS

д. м. н. профессор А.С. Колбин A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор А.М. Королук A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.Т. Марьянович A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор Г.Л. Микирчичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор В.О. Полякова V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор А.М. Савичева A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.

к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD

д. м. н. профессор П.Д. Шабанов P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.

2020, ТОМ 5, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Н.Г. Павлова, М.М. Габеева,
Е.В. Базиян, А.А. Яковлева*
Экспериментальная модель индуцированных родов
при хронической плацентарной недостаточности 3

*В.Н. Александров, В.С. Сидорин, А.В. Кривенцов,
А.А. Кондратенко, Е.В. Михайлова,
Л.И. Калюжная, Н.В. Пак, А.А. Кокорина*
Клеточная терапия ишемических
и неишемических заболеваний на животных моделях..... 9

К.А. Шемеровский
Ослабление иммунной системы у лиц
с синдромом брадиэнтерии 16

*И.Н. Соколова, Л.Ю. Артюх,
Д.В. Соколов, Н.Р. Карелина*
Возрастные особенности и индивидуальная
изменчивость вен надпочечников новорожденных 22

ЛЕКЦИИ

Н.Р. Карелина, Т.И. Ким
Перинеология. Анатомия промежности.
Сосуды, нервы, топография (лекция) 28

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 40

ORIGINAL PAPERS

*N.G. Pavlova, M.M. Gabayeva,
E.V. Baziyan, A.A. Yakovleva*
Experimental model of induced labor
in chronic placental insufficiency 3

*V.N. Alexandrov, V.S. Sidorin, A.V. Kriventsov,
A.A. Kondratenko, E.V. Mikhailova,
L.I. Kalyuzhnaya, N.V. Pak, A.A. Kokorina*
Cell therapy for ischemic and non-ischemic diseases
in animal models..... 9

K.A. Shemerovskii
The weakening of the immune system in individuals with
the bradyenteria syndrome 16

*I.N. Sokolova, L.Yu. Artyukh,
D.V. Sokolov, N.R. Karelina*
Age-related features and individual variability
of the adrenal veins of the newborn 22

LECTURES

N.R. Karelina, T.I. Kim
Perineology as the anatomy of the perineum.
Blood vessels, nerves, topography. Lecture 28

INFORMATION

Rules for authors 40

EXPERIMENTAL MODEL OF INDUCED LABOR IN CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

© Natalia G. Pavlova¹, Madina M. Gabayeva², Elena V. Baziyan³, Anastasiya A. Yakovleva¹

¹ First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6-8

² Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekova. 360004, Russian Federation, North Caucasian Federal District, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, str. Chernyshevsky, 173

³ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleev Line, 3

Contact information: Natalia G. Pavlova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology.
E-mail: ngp05@yandex.ru

Summary: An experimental model for simultaneous registration of induced uterine contractile activity, electrocardiogram (ECG) of the female and fetuses developing intact in one horn and in conditions of reduced placental circulation in the other in chronic experience on female rabbits was developed. The model includes three stages. The first stage (on the 18th day of pregnancy) was to produce placental insufficiency by ligation of one third pre-placental vessels in one horn of the uterus, the other horn remained intact. It allowed us to compare reactions of normally developed and growth retarded fetuses. The second stage (28th day of pregnancy) was to register electromyography by electrodes insertion into the myometrium. Besides, for mechanohysterography an original sensor around the vaginal part of the uterus was placed and for electrocardiography electrodes were introduced into the muscles of interscapular region of normally developed and growth retarded fetuses. During the third stage (30th day of pregnancy) labor contractions of the uterus were induced by injecting of 1 IU oxytocin into an auricular vein of the female. Simultaneous registration of the uterine contractile activity and electrocardiograms of the female and its fetuses was performed. Approbation of the model was made on 16 female rabbits and 28 their fetuses, 14 of which developed in conditions of undisturbed placental circulation (intact fetuses) and 14 — in conditions of chronic placental insufficiency (experimental fetuses). It was shown that oxytocin-induced contractile activity of the uterus was different depending on a degree of the female biological readiness for delivery: in 8 females labor occurred and in 8 females did not. In the intact and growth retarded fetuses there were observed the fetal heart rate reactions, characteristic for those which develop in such fetuses during delivery in clinical situations. This model may be considered adequate for studying pathogenesis of the labor activity anomalies and intranatal hypoxia, as well as for preclinical approbation of the influence of various medicinal preparations on contractile activity of the uterus and on the functional state of the fetuses during labor.

Keywords: electromyography of the uterus; intrauterine pressure; female rabbit; pregnancy; placental insufficiency.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНДУЦИРОВАННЫХ РОДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© Наталия Григорьевна Павлова¹, Мадина Магамедовна Габаева², Елена Владимировна Базиян³, Анастасия Александровна Яковлева¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова. 360004, Российская Федерация, Северо-Кавказский федеральный округ, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Контактная информация: Наталия Григорьевна Павлова — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии.
E-mail: ngp05@yandex.ru

Резюме: Разработана экспериментальная модель для одновременной регистрации в хроническом опыте индуцированной сократительной активности матки, электрокардиограмм (ЭКГ) беременной самки кролика и плодов, развивающихся интактными в одном роге и в условиях редуцированного плацентарного кровообращения в другом роге матки. Модель включает три этапа. На первом (на 18-й день беременности) создавали плацентарную недостаточность путем перевязки одной трети преплацентарных сосудов в одном роге матки, другой рог оставляли интактным. Такой подход позволял в дальнейшем сравнить реакции нормально развитых и отставших в развитии плодов. На втором этапе (28-й день беременности) проводили электромиографию с помощью введенных в миометрий электродов. Кроме того, оригинальный электрод располагали вокруг влагалищной части матки для механогистерографии и вводили электроды в межлопаточную область нормально развитого и отставшего в развитии плода для регистрации ЭКГ. На третьем этапе (30-й день беременности) путем инъекции 1 МЕ окситоцина в ушную вену самки проводили индукцию родовой деятельности. Осуществляли синхронную регистрацию сократительной активности матки и электрокардиограмм самки и ее плодов. Модель апробирована на 16 самках кролика и 28 плодах, половина из которых развивались в условиях ненарушенного плацентарного кровообращения (интактные плоды), а оставшиеся 14 — в условиях хронической плацентарной недостаточности (подопытные плоды). Показано, что индуцированная окситоцином сократительная активность матки зависела от степени биологической готовности самок к родам: у 8 самок произошли роды, а у 8 — нет. У нормально развитых и отставших в развитии плодов наблюдали реакции сердечного ритма, характерные для таких плодов в клинических условиях в родах. Описанную модель можно считать адекватной для изучения патогенеза аномалий родовой деятельности и интранатальной гипоксии, а также для доклинической апробации влияния разных медицинских препаратов на сократительную активность матки и функциональное состояние плодов в родах.

Ключевые слова: маточная электромиография; внутриматочное давление; самка кролика; беременность; плацентарная недостаточность.

INTRODUCTION

A large number of studies in modern obstetric literature are devoted to the antenatal fetal health protection. Questions of the fetal survival in the process of labor are covered to a lesser degree. It is well known that anomalies of labor activity remain the most typical obstetric complications of the delivery act, often causing the development of fetal hypoxia. Acute hypoxia occurs in 2–10.5% of all births and is one of the most common causes of adverse perinatal outcomes [1]. Thus, intranatal hypoxia is the main reason for surgical delivery in the fetal interests. In case of abnormal contractile activity of the uterus there appear intermittent episodes of acute fetal hypoxia, the response to which depends both on the frequency and intensity of the uterine contractions and on the functional state of the fetus. The most common syndrome in obstetric practice, that determines the degree of fetal reactivity disorder, including labor, is a chronic placental insufficiency, which is 30–77% of all pregnancies. Chronic placental insufficiency combines with the fetal development retardation and/or its growth restriction [17]. Fetuses with retarded development, compared with those normally developed, are more sensitive to hypoxia, what can lead to adverse perinatal outcomes: perinatal neurological diseases or even fetal death.

One of the ways to control abnormal uterine contractions and to normalize fetal functional state in the case of intranatal hypoxia is

considered to be therapy with uterotonic, uterolytic, antioxidant / antihypoxic drugs. One of the obligatory stages of such study is a pre-clinical drug testing on laboratory animals. To date, however, there is no adequate model of chronic experience that allows simultaneous intrapartum registration of uterine contractile activity and functional state of normally developed and growth retarded fetuses.

Most experimental studies on the influence of placental dysfunction on the fetal growth and development were expensive and conducted on big laboratory animals such as monkeys, sheep and pigs. In some studies placental insufficiency was caused in mothers, in the others — in fetuses, and also there were models where it was caused both in mothers and fetuses simultaneously.

The objects of our study were rabbits, which have some advantages over other experimental animals. They are fast and easy to breed, available in determining gestational age. The rabbit placenta is of hemochorial type and therefore is close to human placenta because of its anatomic structure. The rabbit uterus is two-horned with separate innervation and blood supply what allows us to produce surgically placental blood flow insufficiency in one of the horns. Such intervention makes possible to observe reactions of retarded fetuses in one horn and intact fetuses in the other horn, compare them retrospectively with the same intensity of uterine contractions in the same maternal organism.

The goal of our research was to elaborate an experimental model of intrapartum hypoxia to allow simultaneous registration

of uterine contractions and electrocardiograms in fetuses which developed in conditions of normal placental circulation and in conditions of artificial placental insufficiency in chronic experience.

The most common cause of fetal hypoxia during labor is the umbilical cord compression and placental blood flow disturbance. Out of many models of placental insufficiency, described in the literature, we used a model which allows us to disturb the uteroplacental blood flow by means of dosed ligature of a part of preplacental vessels [22]. According to the author's data the dosed reduction of blood flow in preplacental uterine vascular branches by their partial ligature in one of the horns of the uterus leads to placental and fetal retardation as well as to impairment of their functional state in this horn on the 18th day of gestation.

When studying contractile activity of the uterus it is necessary to register simultaneously its electrical and mechanical activity. Some authors, in various types of animals, recorded electrical activity of the uterus, generated by muscle cells, using electrodes placed on the wall of the uterus or on the surface of the abdominal wall [2, 3, 5]. Electrical signal of the uterus positively correlates with intrauterine pressure [10, 15]. For registration of the intrauterine pressure in animal experiments there were used invasive methods: introduction of a catheter into the amniotic sac or of a small rubber balloon filled with saline solution into the uterine cavity [18, 19, 8, 9, 4]. These methods, combined with electromyography, gave the opportunity to investigate contractile activity of the uterus in chronic experiments on conscious animals without their fixing on the back. However, introduction of foreign bodies into the uterine cavity when registering its activity often leads to a disturbance of the course of pregnancy — premature delivery, burst of the amniotic fluid, uterine contractile activity disorder [16, 3, 10, 11].

It was necessary to devise a method of intrauterine pressure registration that would not influence the course of pregnancy and the state of the fetus while using synchronous recording of myometrial electrical activity as well as the fetal and female cardiac activity.

MATERIALS AND METHODS

Studies were performed on "Chinchilla" females (*Oryctolagus cuniculus*) with body weight 3000–4000 g. All animals were virgin and kept in regulated conditions on a standard food at the D.O. Ott Obstetrics and Gynecology Institute vivarium. Mating was carried out at the same time of a day. The next day after mating was considered as the first day of pregnancy.

The study was conducted in chronic experiments under standard conditions in accordance with the European Convention on the Protection of Vertebrates used for Experimental and Other Scientific Purposes (1990) and the ORDER of USSR Ministry of Health of August 12, 1977, № 755 "On measures to further improve the organizational form of the use of experimental animals".

The model creation consisted of several stages. At the first stage chronic placental insufficiency was produced. On the 18th day of pregnancy (the end of the placentation period) according to M.N. Vartanova's method aseptic ligature of 1/3 preplacental

vessels was performed in one horn of the uterus under a mask narcosis (Diethyl ether, "Medhimprom", Russia) while the second horn remained intact. This period of rabbit pregnancy is approximately corresponding to the II trimester of human pregnancy. By this time organogenesis in rabbit fetuses is mainly completed, and then beginning from the 20th day an increase of the organs weight occurs [12]. Duration of the operation was about 15 min. After operation the animals were kept in vivarium in standard conditions.

At the second stage, on the 28th day of pregnancy, electrodes were introduced for simultaneous registration of contractile activity of the uterus and electrocardiograms of the female and fetuses being in one and the other horn of the uterus. The females were given intravenous thiopental narcosis (5% — 1.0 ml per 1.0 kg Thiopental sodium, "Synthesis", Russia). In aseptic conditions the female abdominal cavity was opened and vaginal part of the uterus was brought out into the operational wound. To eliminate the skin sensitivity, persisting in barbital anaesthesia, injection of 10 ml 1% novocaine solution (Procaine, "Organika", Russia) was preliminarily made into the abdominal skin in the intended region.

For the bipolar registration of electrical activity of the uterus two silver electrodes were inserted into the myometrium at a 0.5 cm distance from each other. The electrodes were connected with teflon-coated multithread cable and fastened to the uterus using ligature.

For registration of the intrauterine pressure we have used the sensor which was a thin elastic rubber catheter (2 mm in diameter and 2 cm long), filled with powered graphite as a conductor of an electric signal, both ends of which were connected with a multithread teflon line. This catheter in the form of a cuff was placed around the horn of the uterus at a distance of 1 cm from the electrodes, introduced for electromyography. Changes of the intrauterine pressure were judged about indirectly by the changing of the graphite resistance when the catheter strains during contractile activity of the uterus. The catheter was connected to the resistor bridge, which served to transform changes of electrical resistance of the sensor at the bridge entrance into the change of electrical resistance at its output.

To register fetal electrocardiogram a spear-shaped silver electrode (1.0 mm thick and 0.5 cm long) was introduced into interscapular region of the fetus through the intact wall of the uterus, fixed to its skin and to the uterine wall using ligature. An indifferent electrode, consisting of the silver plate, was placed on the muscles of the female abdominal wall. All electrodes were connected to labeled multiple-strand teflon cable which was stretched under the skin of the rabbit with the use of the probe leaded out between the ears. The cable was put into plastic box fixed to the skin. Duration of the operation was 10–15 minutes. After operation the animals were relocated into cages in a free position.

There were no cases of premature birth or death of the animals following surgical stages of the model creation.

The third stage was to induce the labor contractions of the uterus and its simultaneous registration with ECG of the female and its fetuses. Labor contractions of the uterus were induced on the 30th day of pregnancy by intravenous injection of 1 IU oxytocin

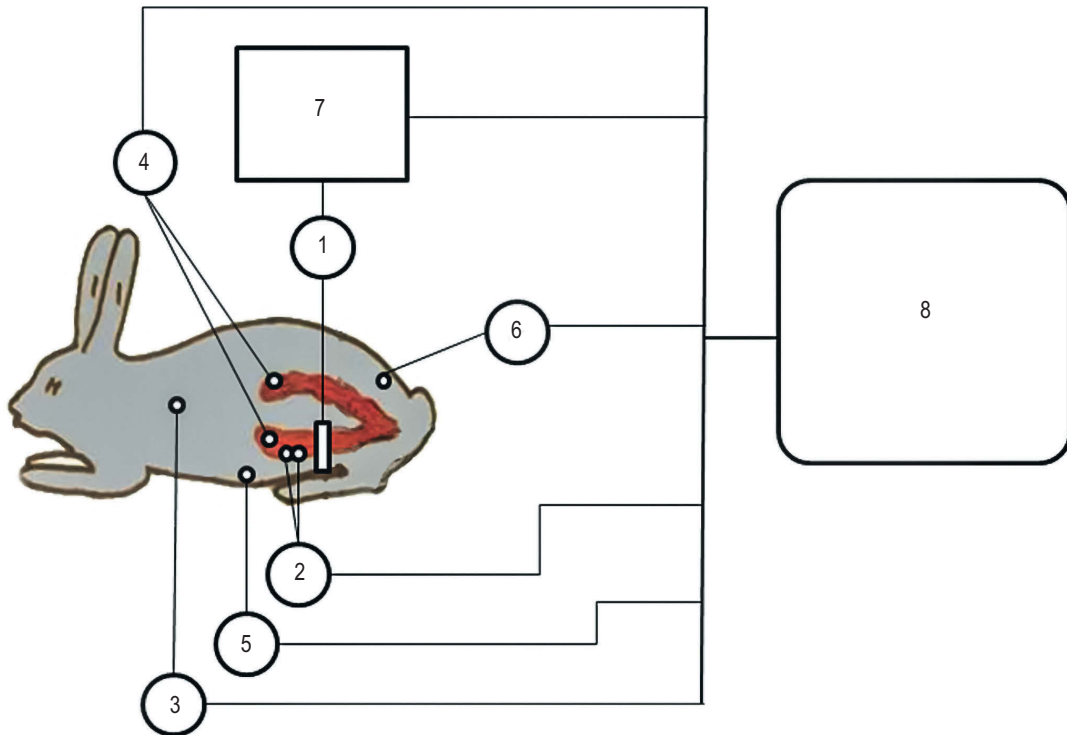


Fig. 1. A scheme for simultaneous registration of electrical and mechanical activity of the uterus, female ECG and ECG of intact and experimental fetuses. 1 — original sensor with a sensitive element in the form of elastic cuff to register mechanical activity of the uterus; 2 — silver electrodes to register electromyograms; 3 — silver electrode for electrocardiograms in the female; 4 — silver electrodes for the fetal electrocardiograms; 5 — indifferent silver electrode in the form of a plate; 6 — reference needle-shaped steel electrode; 7 — resistor bridge; 8 — electroencephalographic computer complex “Diamant-EEG”

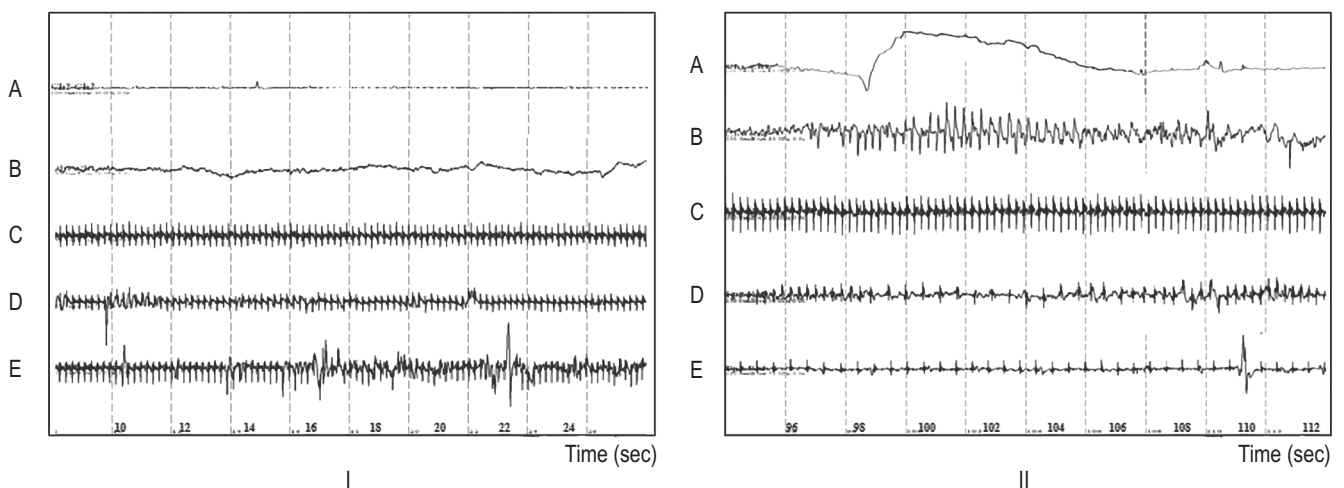


Fig. 2. Registration on-line: I — basic value; II — 1 min after oxytocin injection (1 IU). A — intraperitoneal pressure; B — electromyogram of the uterus; C — electrocardiogram (ECG) of the female; D — ECG of growth retarded fetus; E — ECG of normally developed fetus

(“Gedeon Richter”, Hungary). The choice of this term was defined by the fact that, as is known, in this species of animals till the term of labor the electrical activity of the uterus is either missing or is reduced to isolated potentials of different amplitude. Till the 29th day of pregnancy the uterus does not respond to oxytocin injections, even if it is given in large doses [13, 14, 6, 7].

During the experience the female was in a natural position in a special box, limiting its movements. Signals of electrical and mechanical activity of the uterus were registered simultaneously with synchronous recording of electrocardiograms in the female and fetuses with the use of electroencephalographic computer complex “Diamant-EEG” (“Diamant”, Russia) and displayed in a real-time

regimen on computer with the help of special program adapted for our experiment. Wires from the electrodes and catheter were attached to a plant, the scheme of which is given in Fig. 1. The studied parameters were registered during 60 minutes.

As episodes of arising uterine contractions were considered those in which the amplitude of electric signal increased more than 3 times in relation to its basic value and which arose synchronously with the increase of intrauterine pressure. Figure 2 shows an example of recording electrical and mechanical activity of the uterus and ECG of the female and its fetuses before and after the introduction of oxytocin.

Analysis of the uterine activity was carried out for every 5-minute interval, it included the number of contractions, duration and amplitude of one contraction.

According to the ECG findings the mean fetal and maternal heart rate (HR) was calculated for each 10-second interval within one minute with an original computer program "Pulse" (Russia), based on the automated calculation of R-R-intervals of the ECG.

From experience the animals were removed after Thiopental anesthesia by means of aeroembolism. Localization of introduced electrodes was determined, fetuses and placentas were taken out and weighed.

The results were statistically processed according to parametric (Student's t-test) and non-parametric (Mann-Whitney U-test, Owen test, Wilcoxon test) statistics using standard package for statistical analysis (STADIA, STATGRAPHICS v.6). To determine the significance of results between groups Bonferroni multiple regression analysis was used.

MODEL APPROBATION

Testing of the model was carried out on 16 female rabbits and 28 their fetuses, 14 of which developed in conditions of normal placental circulation (intact fetuses) and 14 — in conditions of chronic placental insufficiency (experimental ones). In experi-

mental fetuses weight was 20% less than that of intact fetuses (42.77 ± 1.99 and 36.34 ± 1.96 gr. respectively, $p < 0.05$).

In two groups weights of placentas did not differ.

Induction of the uterine activity with 1 ED of oxytocin on the 30th day of pregnancy resulted in labor in 8 females, in other 8 animals contractile activity of the uterus gradually decreased, and there was no labor in them. The model shows that induced uterine activity, judging by the number of contractions and duration of one uterine contraction in the females in which deliveries occurred, was significantly higher than in those with no labor. According to regression analysis, the number of contractions and the rate of their changes in the females in labor were significantly higher than in the females in which labor did not occur (Fig. 3). Various reactions of females on the introduction of oxytocin are connected, obviously, with different biological readiness for delivery due to unequal sensitivity of myometrial receptors to oxytocin. A change of the fetal heart rate after oxytocin injection was an indication of the fetal functional state.

After oxytocin injection (1 IU) the number of uterine contractions and the rate of their changes was higher in the females with induced labor than in the females without uterine activity ($p_1 < 0.001$, $p_2 < 0.001$, respectively).

It was shown in our model that the response to oxytocin injection and to the onset of uterine labor contractions of the intact and growth retarded fetuses in the females, who delivered, and those that did not was unidirectional and comparable: they have developed bradycardia. In the females who delivered fetal heart rate decreased in the intact and growth retarded fetuses by 46% and 41%, respectively, and in females that did not deliver in both groups of fetuses — by 40%. The observed heart rate response to oxytocin in the intact and experimental fetuses is corresponding to that observed in the development of the fetal intranatal hypoxia in clinical practice. Later on we considered as the main marker of the reactivity of fetuses the recover of their heart rate to the basic value.

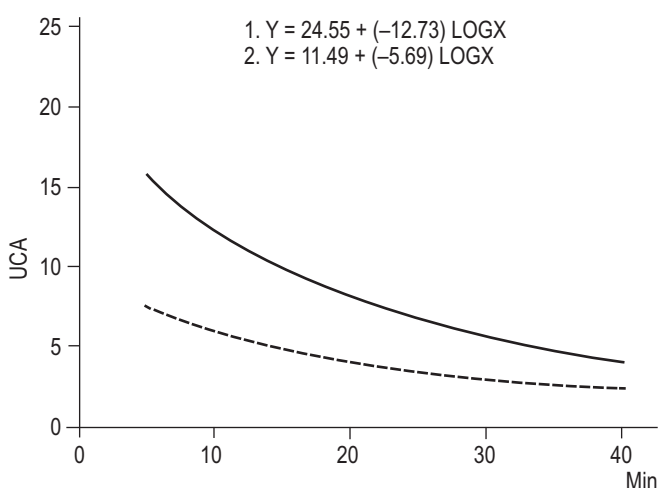


Fig. 3. The number of uterine contractions and the speed of their changes in females that were (solid line) and those that were not (dash line) in induced labor

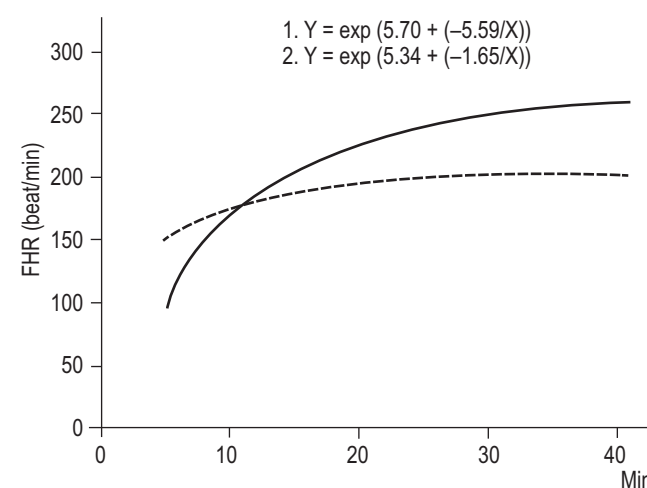


Fig. 4. Fetal heart rate and its dynamics in the intact (solid line) and growth retarded (dash line) fetuses of the females in induced labor

It was shown that the extent of the heart rate changes in the intact and experimental fetuses directly depended on the intensity of the uterine contractions. In case of active uterine contractions resulting in labor, bradycardia in growth retarded fetuses in response to oxytocin remained till the end of observation, in the intact fetuses their heart rate gradually increased and reached its basic value by the end of the study. According to a regression analysis, in the intact fetuses in comparison with the growth retarded ones the heart rate value and the rate of its dynamics change were significantly higher ($p_1 < 0.0009$; $p_2 < 0.01$, respectively) (Fig. 4). In the females without biological readiness for labor on the first stage the reaction of all fetuses was identical: their heart rate recovered to the basic level. Then in the intact fetuses tachysystole developed, while in experimental fetuses their heart rate remained at the basic level. However, regression analysis showed that the heart rate value in intact fetuses during observation was significantly higher, than in experimental ones ($p = 0.01$).

The heart rate and its dynamics in intact fetuses was higher than in growth retarded fetuses ($p < 0.001$, $p < 0.01$).

Our data are consistent with the literature data, obtained in clinical studies, where it was shown that during uterine contractions the heart rate of normally developed fetuses recovered faster in comparison with that in growth retarded fetuses [20]. In this situation, every next contraction of the uterus may result in blood acidosis followed by irreversible changes in the cardiovascular and central nervous system in the growth retarded fetuses [21].

CONCLUSION

Results of the presented model approbation have shown that the oxytocin induced contractile activity of the uterus depended on a degree of biological readiness of the female for labor. In the rabbit females with different biological readiness for labor, the heart rate reactions of the intact and growth retarded fetuses were comparable with those in such fetuses in clinical situations during labor. So, this model is possible to be considered adequate for studying pathogenesis of the labor activity and intranatal hypoxia, as well as for preclinical approbation of the influence of medicinal preparations on contractile activity of the uterus and on the functional state of fetuses.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Bass P., Callantine M.R. Simultaneous recording of electrical and mechanical activity of the uterus in unanaesthetized animal. *Nature Engl.* 1964; 203: 1367–8.
2. Buhimschi C., Boyle M., Saade G., Robert G. Uterine activity during pregnancy and labor assessed by simultaneous recordings from the myometrium and abdominal surface in rat. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 811–22.
3. Buhimschi C., Boyle M.B., Garfield R. Electrical activity of the human uterus during pregnancy as recorded from the abdominal surface. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: 102–11.
4. Buhimschi C., Garfield R.E. Uterine contractility as assessed by abdominal surface recording of electromyographic activity in rats during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 744–53.
5. Buhimschi C., Saade G.R., Buhimschi I.A. Effect of stimulatory and inhibitory drugs on uterine electrical activity measured noninvasively from the abdominal surface of pregnant rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 68–75.
6. Csapo A. A study of parturient uterus with the microelectrode technique. *Endocrinology.* 1961; 68: 1010–25.
7. Csapo A., Takeda H., Wood C. Volume and activity of the parturient rabbit uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1963; 85: 813–8.
8. Csapo A., Lloyd-Jacob M.S. Effect of uterine volume on parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1963; 85: 806–12.
9. Csapo A., Takeda H. Effect of progesterone on the electric activity and intrauterine pressure of pregnant and parturient rabbits. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1965; 91: 221–3.
10. Devedeux D., Marque C., Mansour S., Germain G. et al. Uterine electromyography: a critical review. *J Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 1636–53.
11. Doret M., Bukowski R., Longo M., Maul H. et al. Uterine Electromyography Characteristics for Early Diagnosis of Mifepristone Induced Preterm Labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 822–30.
12. Edwards M.J. The development of the rabbit and rat embryos. *Int. Advancens in Teratology.* Ed. D.M. Kollam London. 1968; 111: 239–63.
13. Hinko A., Melvyn S., Soloff S. Characterization of oxytocin Receptors in Rabbit Amnion Involved in Production of Prostaglandin E 2. *Endocrinology.* 1992; 130: 3547–53.
14. Hinko A., Soloff S., Potier M. Molecular Sire Characterization of oxytocin Receptors in Rabbit Amnion. *Endocrinology.* 1992; 130: 3554–9.
15. Hsu H.W., Figueroa J.P., Honnebie M.B., Wentworth R. et al. Power spectrum analysis of myometrial electromyogram and intrauterine pressure changes in the pregnant rhesus monkey in late gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 467–73.
16. Iams J.D., Newman R.B., Thorn E.A., Goldenberg R.L. et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *Engl. J. Med.* 2002; 346: 250–5.
17. Konstantinova N.N., Pavlova N.G. Development of concepts on the universal hemodynamic reactions in the "mother-placenta-fetus" functional system. *J. of Obstetrics & Female Diseases.* 2004; 53: 27–30.
18. Lanovoy I.D. Change of bioelectric activity of the uterus in pregnant rabbits under the influence of adenosine triphosphate sodium in conditions of chronic experience. *Proceedings: Actual Problems of Obstetrics and Gynecology Uzhhorod.* 1965; 167–9.
19. Lanovoy I.D. Study of bioelectric activity of the uterus during pregnancy, labor and in the postpartum period. *Proceedings: Actual Problems of Obstetrics and Gynecology Uzhhorod.* 1965; 169–71.
20. Rosen K.G., Luzietti R. Intrapartum fetal monitoring: its basis and current developments. *Prenatal and Neonatal Medicin.* 2000; 5: 155–68.
21. Scharf A., Seppelt M., Sohn C. Doppler flow velocity to measure the redistribution of fetal cardiac output in fetal stress. *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 2003; 110: 119–26.
22. Vartanian M.M. Experimental model of fetal growth retardation. *Akush.&Gynec.* 1973; 7: 39–41.



CELL THERAPY FOR ISCHEMIC AND NON-ISCHEMIC DISEASES IN ANIMAL MODELS

© Victor N. Alexandrov^{1,2}, Vasily S. Sidorin¹, Alexander V. Kriventsov¹, Albina A. Kondratenko¹, Ekaterina V. Mikhailova², Lidia I. Kalyuzhnaya¹, Natalia V. Pak¹, Arina A. Kokorina¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Albina A. Kondratenko — junior researcher. E-mail: kondraa24@gmail.com

Abstract: To date, classical approaches to the treatment of many diseases of ischemic and non-ischemic genesis are successfully complemented by stem cell transplantation, in particular mesenchymal stem cells. The use of cell products based on cultured cells carries a potential risk of microbiological and virological contamination, as well as genetic instability and mutations. A cell product based on a mononuclear fraction of the bone marrow, as a product subjected to minimal manipulations, has no less potential for clinical use with an optimal protocol for its use. The aim of experimental study was to highlight some top issues of cell therapy for ischemic and non-ischemic diseases. It has been established that transplantation of the mononuclear fraction of allogeneic and autogenous bone marrow has a therapeutic effect in experimental models of critical lower limb ischemia, brain ischemia, and dilated cardiomyopathy. The administration of bone marrow mononuclear fractions to laboratory animals led to the following results: an increase in the area of the microvasculature in the ischemic extremities of rats; recovery of behavioral reactions in rats undergoing cerebral ischemia; restoration of myocardial morphology, systolic function of the left ventricle, ejection fraction, elimination of signs of blood stasis in the systemic and pulmonary circulation of rats and rabbits with dilated cardiomyopathy. It should be noted that the degree of effectiveness of cell therapy depended on the state of target tissues, methods for delivering cells to diseased organ, and also the number of cells in a cell product. Thus, a minimally manipulated cell product, which is the mononuclear fraction of the bone marrow, can be effective in treating the diseases presented in our study by experimental models.

Keywords: cell therapy; bone marrow mononuclear fraction; ischemia; heart failure; experimental model; cell therapy protocol; paracrine effect; angiogenesis.

КЛЕТочная ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И НЕИШЕМИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

© Виктор Николаевич Александров^{1,2}, Василий Сергеевич Сидорин¹, Александр Викторович Кривенцов¹, Альбина Александровна Кондратенко¹, Екатерина Вячеславовна Михайлова², Лидия Ивановна Калюжная¹, Наталья Викторовна Пак¹, Арина Александровна Кокорина¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Альбина Александровна Кондратенко — младший научный сотрудник. E-mail: kondraa24@gmail.com

Резюме: На сегодняшний день классические подходы к терапии многих заболеваний ишемического и неишемического генеза с успехом дополняются трансплантацией стволовых клеток, в частности мезенхимальных стволовых клеток. Применение клеточных продуктов на основе культивированных клеток несет потенциальный риск микробиологической и вирусологической контаминации, а также генетической нестабильности и мутаций. Клеточный продукт на основе мононуклеарной фракции костного мозга как продукта, подвергнутого минимальным манипуляциям, имеет не меньший потенциал клинического применения при оптимальном протоколе его использования. Целью экспериментального исследования было осветить некоторые актуальные вопросы клеточной терапии ишемических и неишемических заболеваний. Установлено, что трансплантация

моноклеарной фракции аллогенного и аутогенного костного мозга оказывает терапевтический эффект на экспериментальных моделях критической ишемии нижних конечностей, ишемии головного мозга и дилатационной кардиомиопатии. Введение моноклеарной фракции костного мозга лабораторным животным привело к следующим результатам: увеличение площади микрососудов в ишемизированных конечностях крыс; восстановление поведенческих реакций у крыс, перенесших церебральную ишемию; отсутствие морфологических признаков повреждения миокарда, улучшение систолической функции левого желудочка, фракции выброса, устранение признаков застоя крови в системном и малом круге кровообращения крыс и кроликов с дилатационной кардиомиопатией. Следует отметить, что степень эффективности клеточной терапии зависела от состояния тканей-мишеней, способов доставки клеток к больному органу, а также от количества клеток в клеточном продукте. Таким образом, минимально манипулированный клеточный продукт — моноклеарная фракция костного мозга — может быть эффективным при лечении заболеваний, представленных в нашем исследовании на экспериментальных моделях.

Ключевые слова: клеточная терапия; моноклеарная фракция костного мозга; ишемия; сердечная недостаточность; экспериментальная модель; протокол клеточной терапии; паракринный эффект; ангиогенез.

INTRODUCTION

Stem cell transplantation and mesenchymal stem cells (MSCs) in particular, is firmly part of the arsenal of modern approaches to the treatment of a number of diseases, despite a clearly insufficient understanding of their nature and regulation [1, 3]. The clinical use of MSCs requires *ex vivo* cultivation. Their properties will depend on the source and cultivation conditions. An assessment of the absence of microflora contamination and the virological safety of MSCs are required. During cultivation, genetic instability and MSC mutations may occur. At the same time, mononuclear fraction of the bone marrow (MFBM) — a minimally manipulated cell product having just as much therapeutic potential and posing a minimal danger when used properly, is in the background. In this context, we attempted to demonstrate the optimal efficiency and safety of cell therapy options for various socially significant human diseases. The advantages and therapeutic mechanisms of action of various types of cells for cell therapy of pathological conditions of various origins require further study. The optimal protocol, as shown by our studies, consisted of the optimal number of cells in the cell product, the optimal route for their delivery, the optimal state of the target tissue/organ, and the time of the actual procedure.

The aim of this study was to describe the protocol of the optimal variant and the result of cell therapy for ischemic and non-ischemic diseases in animal models as well as to get experimental models of critical limb ischemia, brain ischemia, dilated cardiomyopathy. We also carried out cell therapy for critical limb ischemia, brain ischemia, dilated cardiomyopathy in accordance with the developed optimal protocol for cell therapy.

MATERIALS AND METHODS

120 female and 174 male Wistar rats weighing 250–300 g and 40 female Chinchilla rabbits weighing 1.2–1.5 kg were used as experimental animals. The animals were randomly divided into groups in accordance with the models used in the work (Table 1).

The animals were kept in standard conditions. While working with them, they were guided by the requirements of the Directive of the European Community. A model of critical limb ischemia was modeled by femoral artery ligation at the point where it exits from under the Poupart's ligament. Brain ischemia was initiated by coagulation of the middle cerebral artery. Dilated cardiomyopathy was reproduced with rubomycin (daunomycin), a drug from the group of anthracyclines used in hemoblastosis, one of the side effects of which is the damage to the cardiovascular system with the development of heart failure. A mononuclear fraction of allogeneic bone marrow from both femur and tibia of rats or autogenous bone marrow from ilium of the rabbit pelvic bones obtained by Ficoll density gradient centrifugation at a density of 1.077 g/ml was used as a cell product. The isolated suspension of mononuclear cells was washed twice with an isotonic sodium chloride solution. In the trypan blue test, cell viability, which is usually not less than 95%, was evaluated, the number of cells was calculated in a Goryaev's chamber and diluted with 0.9% sodium chloride solution to a predetermined concentration. In preliminary studies, an optimal variant of cell therapy for each animal model was searched for. It was based on the criterion of survival and effectiveness of therapy depending on the number of transplanted cells, their delivery to the target organ/tissue, and time of transplantation. All manipulations, both in terms of reproducing experimental models and in the process of implementing the stages of preparation and execution of cell therapy, were performed under aseptic conditions.

Table 1

Distribution of animals by group

Experimental models	Number of animals in a group	
	rats	rabbits
Critical limb ischemia	54	–
Brain ischemia	120	–
Dilation cardiomyopathy	120	40



Angiography was performed to visualize the vessels of the damaged limb. An X-ray contrast drug (Omnipack 240) was administered in a volume of 1.5–2.0 ml after laparotomy, puncture and catheterization of the rat abdominal aorta. Radiographs were obtained on an Arman apparatus according to a standard technique. Functional changes in the activity of the central nervous system were judged by behavioral reactions in the Open Field technique. Systolic function of the left ventricle was examined echocardiographically. Myocardial perfusion was assessed by the accumulation of a radiopharmaceutical by perfusion scintigraphy. For histological examination, internal organs were fixed in 10% neutral formalin and histological sections were prepared by staining with hemotoxylin and eosin.

For statistical processing of the obtained results, Student's criterion was used. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Cell therapy for critical limb ischemia in animal models was carried out 30 days after its initiation, i.e., in the absence

of local and systemic manifestations of inflammation, as a response to tissue necrosis of the ischemic limb. Isolated cells $2 \times 10^7/1.0$ ml were transplanted into an invalid limb and according to the previously developed protocol, part of the cells ($1 \times 10^7/0.5$ ml) was transplanted through the femoral artery, and the other equal part ($1 \times 10^7/0.5$ ml) was subjected to five injections into the lower third of the thigh muscles. In the next 30 days of the posttransplant period [6, 8], reparative regeneration at the level of the invalid limb was visualized as the development of collateral arterioles, branching of capillaries, and formation of de novo microvessels (Fig. 1), which, when compared with clinical practice, determines the chance of limb preservation [10, 11].

Angiogenic, anti-inflammatory, neuroprotective, anti-apoptotic, paracrine effects of the cells that make up MFBM turned out to be sufficient to ensure a positive result of cell therapy [2, 7, 12]. The zone of ischemic brain necrosis in rats, into which 2×10^6 MFBM cells in the volume of 50 μ l were transplanted through the common carotid artery on the 14th day after the stroke [4, 5], favorably differed from that in the animals of the control group, who received placebo (sodium chloride 0.9% solution), all other things

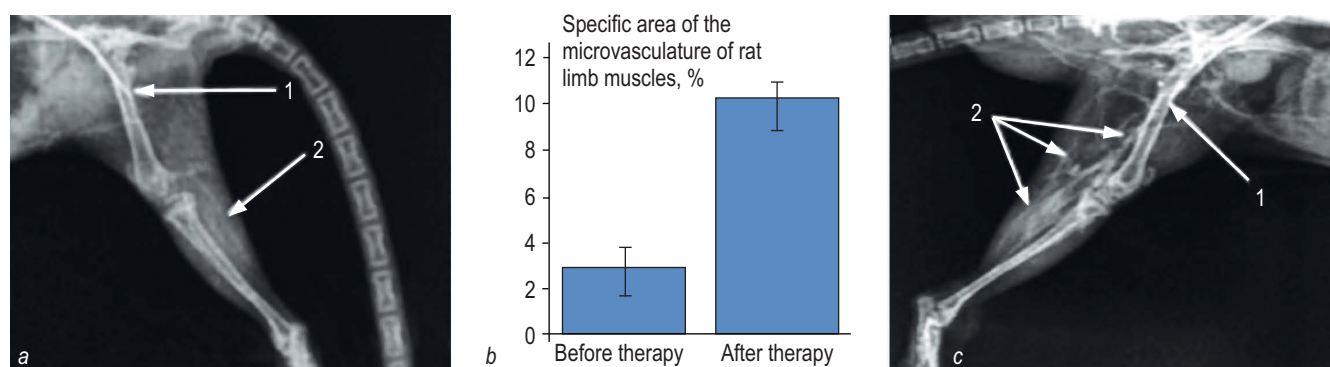


Fig. 1. Angiogram of the state of the microcirculatory bed in the rat's invalid limb before (a) and after (c) cell therapy. The arrows indicate: 1 — the site of femoral artery ligation; 2 — collaterals. Specific area (%) of the microvasculature of rat limb muscles (b)

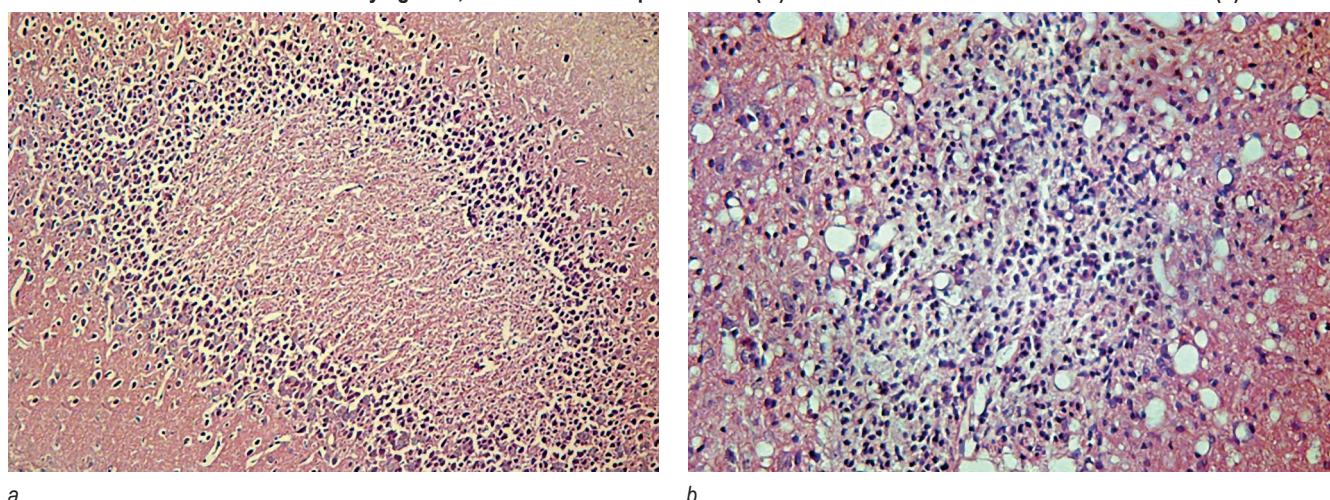


Fig. 2. Infarct-like focus of ischemic necrosis, surrounded by a zone of reactive microglial and astrocytic proliferation with hemistocytic transformation (a); reactive gliosis with the formation of a glial micro-node in the perifocal zone of infarction (b). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

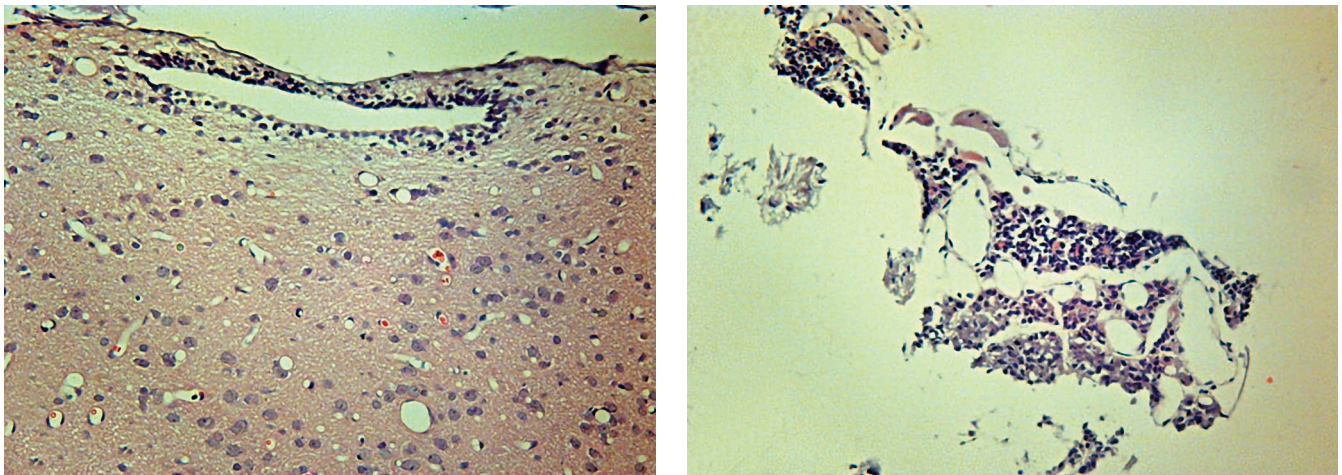


Fig. 3. Ependymal proliferation in the wall of the III ventricle, $\times 200$ (a); hemangio-meningotheliomatous proliferative micro-nodules in the soft medulla, $\times 100$ (b). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

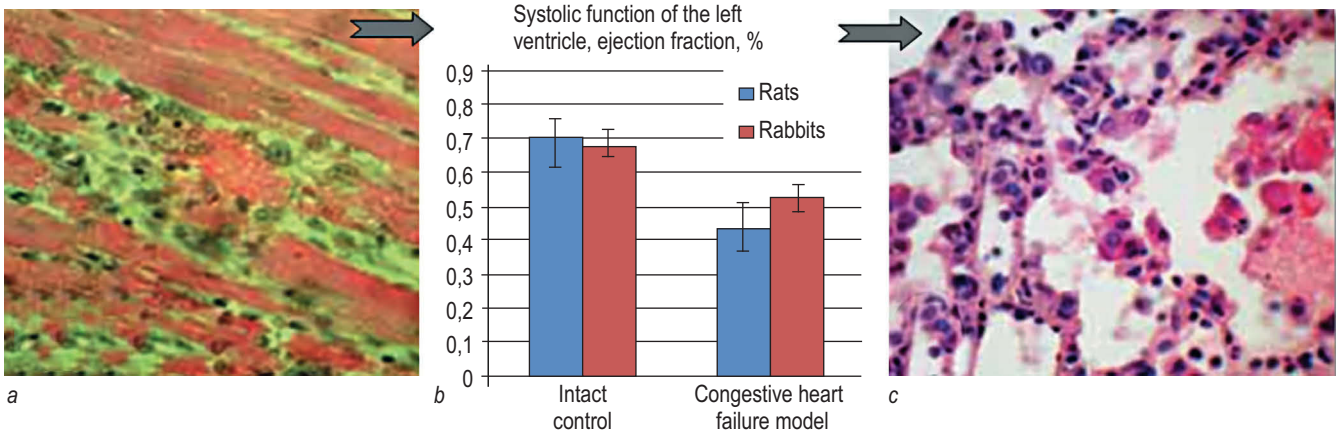


Fig. 4. Diffuse cardiomyocyte dystrophy with foci of necrosis (a); systolic function of the left ventricle, ejection fraction (b); lung congestion (c). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

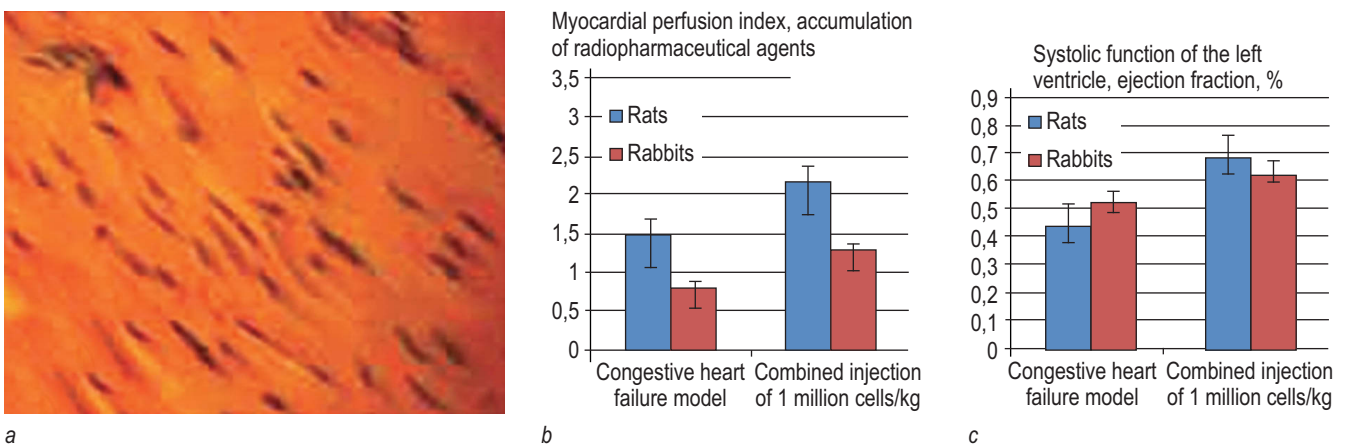


Fig. 5. Normal myocardial morphology. Longitudinally oriented myofibrils with transverse striation (a); hematoxylin and eosin staining, $\times 200$, myocardial perfusion index (b); left ventricular systolic function, ejection fraction (c)

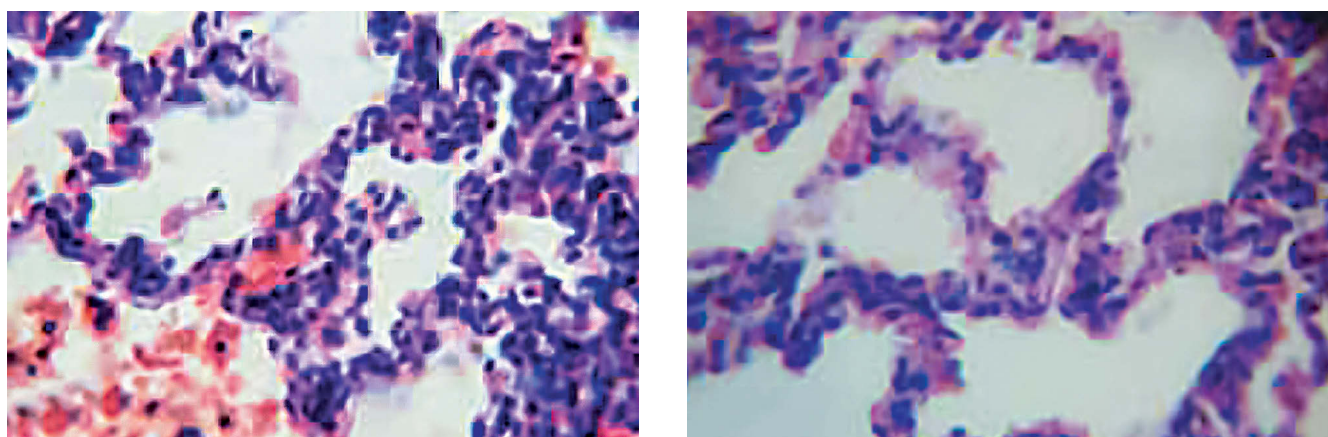


Fig. 6. Morphology of rabbit lungs: vascular congestion and red blood cell diapedesis in dilated cardiomyopathy (a); normal histology of rabbit lungs after cell therapy (b). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

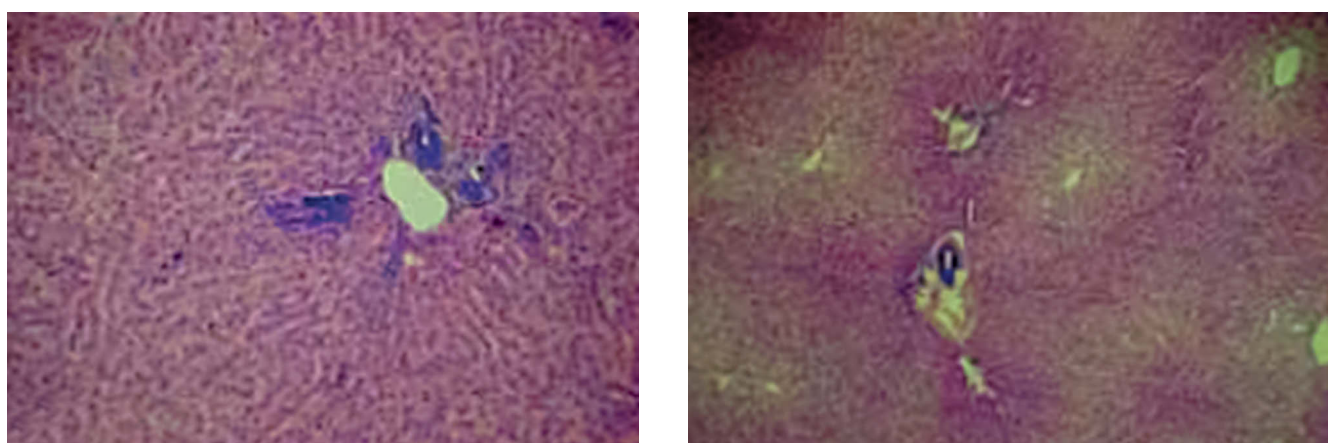


Fig. 7. Vein overflow and inflammatory infiltrates in the liver in cases of dilated cardiomyopathy (a); normalization of liver perfusion after cell therapy (b). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ and $\times 50$

being equal. Inflammation was initiated in the penumbra zone, accompanied by a cleansing of the infarction zone, the formation of a glial scar (Fig. 2a), and stabilization of brain tissue. In the control group, by the 30th day of the post-transplant period, the process of repair of ischemic injuries remained incomplete. The manifestations of gliosis and astrogliosis with the formation of glial micronodules in the perifocal surroundings of cerebral infarction were more common, compared with the experimental group (Fig. 2b).

At the same time, paracrine effects of transplanted cells caused the activation of angiogenesis, associated with the restoration of metabolism, the viability of neurons, and the stimulation of reparative regeneration. Moreover, the increase in proliferative activity is most pronounced on the part of the ependymal glia, vascular endothelium and meningotheilium of the soft medulla (Fig. 3a, b).

The functional expression of the effectiveness of cell therapy for ischemic stroke, performed in accordance with the developed (optimal) Protocol, were signs of recovery of behavioral activity

Table 2

Behavioral activity of rats under the influence of cell therapy on the 14th day after coagulation of the middle cerebral artery

Type of behavioral activity	Number of animals	
	without cell therapy	with the use of cell therapy
Vertical locomotor activity	26,5 \pm 3,7	36,7 \pm 2,7*
Horizontal locomotor activity	4,3 \pm 0,6	5,6 \pm 1,0
Research activity by the number of visited burrows	1,7 \pm 0,3	3,6 \pm 0,3
Episodes of fur and face cleaning, (grooming)	2,7 \pm 0,1	3,6 \pm 0,1
Freezing	4,1 \pm 0,3*	1,4 \pm 0,1
*p < 0,05.		

of animals-recipients of the mononuclear fraction of the bone marrow (Table 2).

Diseases of non-ischemic origin are often the result of mutual influence of genetic and external factors, as is the case with dilated cardiomyopathy induced by rubomycin in the experiment (Fig. 4). However, the paracrine effects of MFBM cells extend to these forms of pathology [1, 9]. Transplantation of 2×10^6 allo- or autogenic MFBM cells in the volume of 100 μ l by combined introduction of equal volumes of cell product intraaortically (during the systole with simultaneous compression of the aorta below the injection site) and intracardially (by four injections of cell suspension into both ventricles), contributed to the restoration of myocardial morphology, systolic function of the left ventricle, ejection fraction (Fig. 5), the disappearance of signs of blood stagnation in the small (Fig. 6) and large (Fig. 7) circulatory circles.

CONCLUSION

Bone marrow-derived mononuclear cells therapy for ischemic and non-ischemic diseases was performed according to the protocol taking into account the state of the target organ / tissue, optimal time of the procedure regarding the onset of pathology, optimal concentration of cells in the cell product and the optimal route for its delivery. Mononuclear therapy for ischemic and non-ischemic diseases has been demonstrated to be safe effective option or an independent procedure in the treatment of such diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевитин А.Б., Никитин А.Э., Цыган В.Н., Хубулава Г.Г., Кривенцов А.В., Александров В.Н., Сазонов А.Б., Свистов А.С., Румакин В.П., Калюжная Л.И., Сухов В.Ю., Талантов С.В., Полуботко Е.В., Бабашев Ф.А., Максимов А.Г., Перекрест С.В. Поиск оптимального варианта клеточной терапии застойной сердечной недостаточности неишемического генеза в эксперименте. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010; 3 (31): 112–20.
2. Верлов Н.А., Трашков А.П., Пахомова М.А. и др. Биомоделирование ангиогенеза. Педиатр. СПб.: 2016; 7(2): 127–34. DOI: 10.17816/PED72127-134.
3. Калюжная Л.И., Александров В.Н., Кривенцов А.В., Мартынов Б.В., Михайлова Е.В. Эффективность клеточной терапии, проведенной в разные сроки у крыс с вызванной ишемией головного мозга. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016; 4(56): 127–31.
4. Кораблев Р., Васильев А. Неоангиогенез и опухолевый рост. Russian Biomedical Research. 2017; 2(4): 3–10.
5. Маслянюк О.В., Александров В.Н., Чирский В.С., Кривенцов А.В., Максимов А.Г., Румакин В.П., Калюжная Л.И. Поиск оптимального варианта клеточной терапии критической ишемии конечностей в эксперименте. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 3(4): 41–5.
6. Bai X., Xu J., Zhu T., He Y., Zhang H. The Development of Stem Cell-Based Treatment for Acute Ischemic Cerebral Injury. Current stem cell research & therapy. 2020; 15: 30.

7. Beltran-Camacho L., Jimenez-Palomares M., Rojas-Torres M., Sanchez-Gomar I., Rosal-Vela A., Eslava-Alcon S., Perez-Segura M.C., Serrano A., Antequera-Gonzales B., Alonso-Pinero J.A., Gonzalez-Rovira A., Extremera-Garcia M.J., Rodriguez-Pinero M., Moreno-Luna R., Larsen M.R., Duran-Ruiz M.C. Identification of the initial molecular changes in response to circulating angiogenic cells-mediated therapy in critical limb ischemia. Stem Cell Research & Therapy. 2020; 11: 106–26.
8. Carmona D., Cañadillas S., Romero M., Blanco A., Nogueras S., Herrera C. Intramyocardial bone marrow mononuclear cells versus bone marrow-derived and adipose mesenchymal cells in a rat model of dilated cardiomyopathy. Cytotherapy. 2017; 19(8): 947–61.
9. Farina M., Kajikawa M., Takaeko Y., Kishimoto S., Hashimoto H., Maruhashi T., Kihara Y., Nakashima A., Higashi Y. Long-Term Clinical Outcomes of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation in Patients with Severe Thromboangiitis Obliterans. Circulation Journal. 2020; 84(4): 650–55.
10. Fung E., Helisch A. Macrophages in collateral arteriogenesis. Front Physiol. 2012; 3: 11.
11. Hilal R., Poitvein M., Pasteur-Rousseau A., Cogo A., Mangin G., Chevauché M., Ziat Y., Vilar J., Launay J.-M., Gautier J.-F., Broqueres-You D., Levy B., Merkulova-Rainon T., Rubis N. Diabetic Ephrin-B2-Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells Enhance Poststroke Recovery in Mice. Stem Cells Int. 2018; 17.
12. Kikuchi-Taura A., Okinaka Y., Takeuchi Y., Ogawa Y., Maeda M., Kataoka Y., Yasui T., Kimura T., Gul S., Claussen C., Boltze J., Taguchi A. Bone Marrow Mononuclear Cells Activate Angiogenesis via Gap Junction-Mediated Cell-Cell Interaction. Stroke. 2020; 51(4): 1279–89.
13. Qadura M., Terenzi D., Verma S., Al-Omran M., Hess D. Concise review: cell therapy for critical limb ischemia: an integrated review of preclinical and clinical studies. StemCells. 2018; 36: 161–71.

REFERENCES

1. Belevitin A.B., Nikitin A.E., Cygan V.N., Hubulava G.G., Krivencov A.B., Aleksandrov V.N., Sazonov A.B., Svistov A.C., Rumakin V.P., Kalyuzhnaya L.I., Suhov V.Yu., Talantov C.B., Polubotko E.V., Babashov F.A., Maksimov A.G., Perekrest C.B. Poisk optimal'nogo varianta kletочноj terapii zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti neishemicheskogo geneza v eksperimente [The search of optimal variant for cell therapy of congestive heart failure of non-ischemic genesis in experiment]. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. 2010; 3(31): 112–20. (in Russian).
2. Verlov N.A., Trashkov A.P., Pahomova M.A. i dr. Biomodelirovanie angiogeneza [Biomodeling of angiogenesis]. Pediatr. St. Petersburg: 2016; 7(2): 127–34. DOI: 10.17816/PED72127-134. (in Russian).
3. Kalyuzhnaya L.I., Aleksandrov V.N., Krivencov A.V., Martynov B.V., Mihajlova E.V. Effektivnost' kletочноj terapii, provedennoj v raznye sroki u kryс s vyzvannoj ishemiiej golovnogogo mozga [Efficiency of the cellular therapy conducted in different terms for rats' ischemic stroke model]. Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj akademii. 2016; 4(56): 127–31. (in Russian).
4. Korablev R., Vasil'ev A. Nеоangiогенез и опухолевый рост [Neoangiogenesis and tumor growth]. Russian Biomedical Research. 2017; 2(4): 3–10. (in Russian).



5. Maslyanyuk O.V., Aleksandrov V.N., Chirskij V.S., Krivencov A.V., Maksimov A.G., Rumakin V.P., Kalyuzhnaya L.I. Poisk optimal'nogo varianta kletочноj terapii kriticheskoj ishемии konechnostej v eksperimente [Search of an optimum variant of cell therapy of a critical limbs ischemia in experiment]. *Kletочnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011; 3(4): 41–5. (in Russian).
6. Bai X., Xu J., Zhu T., He Y., Zhang H. The Development of Stem Cell-Based Treatment for Acute Ischemic Cerebral Injury. *Current stem cell research & therapy*. 2020; 15: 30.
7. Beltran-Camacho L., Jimenez-Palomares M., Rojas-Torres M., Sanchez-Gomar I., Rosal-Vela A., Eslava-Alcon S., Perez-Segura M.C., Serrano A., Antequera-Gonzales B., Alonso-Pinero J.A., Gonzalez-Rovira A., Extremera-Garcia M.J., Rodriguez-Pinero M., Moreno-Luna R., Larsen M.R., Duran-Ruiz M.C. Identification of the initial molecular changes in response to circulating angiogenic cells-mediated therapy in critical limb ischemia. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020; 11: 106–26.
8. Carmona D., Cañadillas S., Romero M., Blanco A., Noguerras S., Herrera C. Intramyocardial bone marrow mononuclear cells versus bone marrow-derived and adipose mesenchymal cells in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Cytotherapy*. 2017; 19(8): 947–61.
9. Farina M., Kajikawa M., Takaeko Y., Kishimoto S., Hashimoto H., Maruhashi T., Kihara Y., Nakashima A., Higashi Y. Long-Term Clinical Outcomes of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation in Patients with Severe Thromboangiitis Obliterans. *Circulation Journal*. 2020; 84(4): 650–55.
10. Fung E., Helisch A. Macrophages in collateral arteriogenesis. *Front Physiol*. 2012; 3: 11.
11. Hilal R., Poittevin M., Pasteur-Rousseau A., Cogo A., Mangin G., Chevauché M., Ziat Y., Vilar J., Launay J.-M., Gautier J.-F., Broqueres-You D., Levy B., Merkulova-Rainon T., Rubis N. Diabetic Ephrin-B2-Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells Enhance Poststroke Recovery in Mice. *Stem Cells Int*. 2018; 17.
12. Kikuchi-Taura A., Okinaka Y., Takeuchi Y., Ogawa Y., Maeda M., Kataoka Y., Yasui T., Kimura T., Gul S., Clausen C., Boltze J., Taguchi A. Bone Marrow Mononuclear Cells Activate Angiogenesis via Gap Junction-Mediated Cell-Cell Interaction. *Stroke*. 2020; 51(4): 1279–89.
13. Qadura M., Terenzi D., Verma S., Al-Omran M., Hess D. Concise review: cell therapy for critical limb ischemia: an integrated review of preclinical and clinical studies. *StemCells*. 2018; 36: 161–71.

ОСЛАБЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С СИНДРОМОМ БРАДИЭНТЕРИИ

© Константин Александрович Шемеровский

Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, литер А

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — профессор кафедры внутренних болезней.
E-mail: constshem@yandex.ru

Резюме: Представлено сравнение данных двух групп обследованных медицинских работников в возрасте 27–68 лет, у которых анализировали регулярность реализации кишечной привычки (Bowel Habit), 10 клинических параметров иммунной системы и уровень качества жизни. Первая группа обследованных лиц характеризовалась наличием регулярного циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника при частоте не ниже 7 раз в неделю (эуэнтерия). Вторая группа лиц характеризовалась отсутствием регулярного околосуточного ритма кишечной привычки в виде замедления ритма энтеральной активности (брадиэнтерия) при частоте кишечного ритма от 3 до 6 раз в неделю. Обнаружено, что у лиц с эуэнтерией физиологически оптимальная (утренняя) акрофаза ритма кишечника встречалась в 2,6 раза чаще, чем пессимальная фаза (вечерняя). У лиц с брадиэнтерией вечерняя фаза кишечного ритма встречалась в 3 раза чаще утренней. Снижение уровня активности иммунной системы выявлено у 22% лиц с эуэнтерией, но у 50% лиц с брадиэнтерией. Брадиэнтерия является фактором риска ослабления иммунитета. Качество жизни лиц с эуэнтерией было снижено в 17% случаев, а у лиц с брадиэнтерией — в 37% случаев. Брадиэнтерия понижает уровень качества жизни почти в 2 раза по сравнению с эуэнтерией. Синдром брадиэнтерии связан преимущественно с отсутствием оптимальной утренней кишечной привычки, с повышенным в 1,5 раза риском ожирения, пониженным уровнем иммунитета и качества жизни.

Ключевые слова: брадиэнтерия; эуэнтерия; кишечная привычка; ожирение; иммунная система; качество жизни; циркадианный ритм; акрофаза ритма.

THE WEAKENING OF THE IMMUNE SYSTEM IN INDIVIDUALS WITH THE BRADYENTERIA SYNDROME

© Konstantin A. Shemerovskii

Saint-Petersburg Medico-Social Institute. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky pr., 72, letter A

Contact information: Konstantin A. Shemerovskii — Professor of Department of Internal Diseases. E-mail: constshem@yandex.ru

Abstract: The article presents a comparison of data from two groups of examined medical workers aged 27–68 years, who analyzed the regularity of Bowel Habit implementation, 10 clinical parameters of the immune system, and the level of quality of life. The first group of examined individuals was characterized by the presence of a regular circadian rhythm of intestinal evacuation function at a frequency of at least 7 times a week (Euenteria). The second group of individuals was characterized by the absence of a regular circadian rhythm of Bowel Habit in the form of slowing down the rhythm of enteral activity (Bradyenteria) at a frequency of intestinal rhythm from 3 to 6 times a week. It was found that in individuals with Euenteria, the physiologically optimal (morning) acrophase of the intestinal rhythm was 2.6 times more common than the pessimal phase (evening). In individuals with Bradyenteria, the evening phase of the intestinal rhythm was 3 times more common than the morning one. A decrease in the level of immune system activity was found in 22% of individuals with Euenteria, but in 50% of individuals with Bradyenteria. Bradyenteria is a risk factor for weakening of the system. The quality of life of people with Euenteria was reduced in 17% of cases, and in people with Bradyenteria — in 37% of cases. Bradyenteria lowers the Quality of Life by almost 2 times compared to Euenteria. Bradyenteria syndrome is associated with a lack of optimal morning Bowel Habit, with a 1.5 fold increased risk of obesity, a reduced level of immunity and reduced level of Quality of life.

Key words: bradyenteria; euenteria; Bowel Habit; immune system; quality of life; circadian rhythm; acrophase of rhythm.

Тест «Ваша иммунная система» [3]

1. Вы ощущаете малейшие изменения погоды, днем зеваете, мечтаете поскорее лечь спать?

Редко или никогда — 0; Иногда — 6; Да, часто — 9.

2. Вы с трудом выслушиваете продолжительный рассказ или следите за ходом дискуссии?

Редко или никогда — 0; Иногда — 5; Да, часто — 10.

3. Вы подвержены аллергии?

Нет — 0; Раньше страдал (а) — 2; Да — 8.

4. Просыпаетесь ли вы утром в разбитом состоянии, хотя накануне легли спать вовремя?

Редко — 2; Часто — 5; Почти всегда — 9.

5. Вы легко возбудимы и вспылчивы?

Редко или никогда — 0; Иногда — 4; Да, часто — 8.

6. Вы не любите выходить из дому, отказываетесь от приглашений, по вечерам хандрите?

Редко или никогда — 0; Иногда — 5; Часто — 10.

7. Если у вас начинается кашель, то это надолго?

Нет — 0; По-разному — 5; Да — 7.

8. Вы легко подхватываете насморк?

Нет — 0; По-разному — 5; Да — 10.

9. Вы занимаетесь спортом?

Нет — 0; Время от времени — 3; Регулярно — 10.

10. У вас сухая, шелушащаяся кожа?

Нет — 0; Временами — 5; Да — 10.

и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) Различия оценивались при уровне статистической значимости при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Встречаемость синдрома брадиэнтерии у работающих медиков составляла около 30%. Среди лиц с регулярным циркадианным ритмом эвакуаторной функции кишечника (с эуэнтерией) утренняя акрофаза этого ритма встречалась в 72% случаев, а вечерняя фаза — в 28% случаев (табл. 1). Следовательно, для эуэнтерии характерно существенное доминирование (в 2,5 раза) утренней акрофазы кишечной привычки над ее реализацией в вечернее время.

Среди лиц с нерегулярной эвакуаторной функцией кишечника (с брадиэнтерией) утренняя акрофаза кишечной привычки встречалась в 25% случаев, а отсутствие именно утренней (физиологически оптимальной) акрофазы дефекации имело место в 75% случаев. Следовательно, для брадиэнтерии характерно доминирование именно отсутствия утренней акрофазы ритма стула, поскольку отсутствие утренней дефекации у лиц с нерегулярным ее ритмом встречалось в 3 раза чаще, чем ее наличие.

Таким образом, регулярный циркадианный ритм эвакуаторной функции кишечника в виде эуэнтерии характеризуется выраженным доминированием физиологически оптимальной утренней акрофазы этого ритма. Нерегулярный ритм кишечника в виде брадиэнтерии проявляется преимущественно отсутствием физиологически оптимальной утренней акрофазы ритма стула, то есть отсутствием кишечной привычки к физиологически нормальному опорожнению кишечника в утренние часы.

Антропометрические данные обследованных медицинских работников свидетельствуют о том, что у большинства из них (почти у 58% медиков) выявлено наличие избыточной массы тела и ожирения. Следует отметить, что у лиц с эуэнтерией ожирение встречалось в 3 из 18 случаев (почти в 17%

случаев), а у лиц с брадиэнтерией ожирение встречалось в 50% случаев. Следовательно, нерегулярный ритм дефекации в виде брадиэнтерии способствует повышению риска ожирения почти в 3 раза (в 2,9 раза).

Следует отметить, что среди лиц с эуэнтерией преобладали мужчины (61% мужчин и 39% женщин), а среди лиц с брадиэнтерией, наоборот, преобладали женщины (62% женщин и 38% мужчин), что подтверждает общеизвестные данные о преимущественной склонности к запорам у женщин [9].

Исследование уровня активности иммунной системы по 10 клиническим симптомам:

1 — Склонность к аллергии	(от 1 до 10 баллов)
2 — Частота наличия кашля	(от 1 до 10 баллов)
3 — Частота появления насморка	(от 1 до 10 баллов)
4 — Склонность к сухости кожи	(от 1 до 10 баллов)
5 — Риск физических перегрузок	(от 1 до 10 баллов)
6 — Частота возникновения слабости	(от 1 до 10 баллов)
7 — Склонность к нервозности	(от 1 до 10 баллов)
8 — Склонность к дневной сонливости	(от 1 до 10 баллов)
9 — Склонность к невнимательности	(от 1 до 10 баллов)
10 — Наличие бессонницы	(от 1 до 10 баллов)

показало, что склонность к снижению уровня активности иммунной системы у лиц с брадиэнтерией была существенно выше, чем у лиц с эуэнтерией. У медиков с эуэнтерией нормальный уровень иммунной системы был выявлен в 78% случаев, а пониженный уровень активности иммунитета был диагностирован в 22% случаев. Эуэнтерия ассоциирована преимущественно с нормальным уровнем иммунной системы, поскольку оптимальный уровень иммунной системы при регулярном циркадианном ритме кишечника встречался в 3,5 раза чаще, чем пониженный.



Таблица 1

Сравнение полученных данных у лиц с эуэнтерией и брадиэнтерией

Регулярный циркадианный ритм кишечника (ЭУЭНТЕРИЯ)										
№	Рост/вес	ИМТ	Частота стула, раз в неделю	Акрофаза ритма стула		Пол	Уровень иммунитета		Уровень качества жизни	
				утро	вечер		норма (до 31)	снижен (>31)	норма 70–100%	снижен ниже 70%
1	174/105	35	7	утро		ж	7		80%	
2	164/53	19	7	утро		ж	12		100%	
3	164/73	26	7	утро		ж	12		90%	
4	163/54	20	7	утро		ж		56	70%	
5	170/90	31	7	утро		ж	7		70%	
6	171/79	27	7	утро		м	30		80%	
7	168/67	23	7	утро		м	21		70%	
8	170/84	28	7	утро		м	28		70%	
9	172/80	27	7	утро		м	5		80%	
10	178/89	27	7	утро		м	5		80%	
11	187/98	27	7	утро		м		35	70%	
12	176/100	32	7	утро		м	30			60%
13	180/78	23	7	утро		м	11			60%
14	180/83	26	7		вечер	м	18		70%	
15	175/84	27	7		вечер	м		58	90%	
16	168/57	20	7		вечер	ж		33	100%	
17	162/60	22	7		вечер	ж	15		80%	
18	181/82	24	7		вечер	м	14			60%
Нерегулярный, замедленный ритм кишечника (БРАДИЭНТЕРИЯ)										
19	170/100	34	6–7	утро		ж		50		50%
20	157/52	20	6–7		вечер	ж	4		90%	
21	162/58	21	5–6		вечер	ж		59		10%
22	165/69	25	5–6		вечер	ж	7		70%	
23	180/91	27	5–6	утро		м	30		90%	
24	185/80	23	3–4		вечер	м	12		80%	
25	161/47	18	3–4		вечер	ж		39	70%	
26	187/116	33	3–4		вечер	м		38		40%

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

У обследованных лиц с брадиэнтерией пониженный уровень активности иммунной системы встречался практически у каждого второго медика, то есть в 50% случаев.

Таким образом, брадиэнтерия ассоциирована с пониженным уровнем иммунитета практически в 2 раза (в 2,3 раза) чаще, чем эуэнтерия.

Соотношение исследованных показателей здоровья у лиц с эуэнтерией и лиц с брадиэнтерией представлено в таблице 2.

У лиц с эуэнтерией нормальный уровень качества жизни встречался в 83% случаев, а пониженный уровень — в 17% случаев. Следовательно, при эуэнтерии доминировало су-

щественное преобладание (в 4,9 раза) нормального уровня качества жизни над пониженным уровнем.

У лиц с брадиэнтерией нормальный уровень качества жизни встречался в 1,3 раза реже, чем у лиц с эуэнтерией, а пониженный уровень качества жизни, наоборот, встречался почти в 2 раза (в 2,2 раза) чаще, чем при эуэнтерии.

Таким образом, регулярный циркадианный ритм кишечной привычки в виде эуэнтерии повышал вероятность нормального качества жизни почти в 5 раз по сравнению с риском пониженного уровня качества жизни. Нерегулярная кишечная привычка у лиц с брадиэнтерией повышала риск пониженного

Таблица 2

Факторы регулярности кишечной привычки у лиц с эуэнтерией и брадиэнтерией

Показатели	Величина показателей		Соотношение эуэнтерия: брадиэнтерия
	у лиц с эуэнтерией, %	у лиц с брадиэнтерией, %	
Наличие утренней акрофазы ритма стула	72	25	2,9:1
Отсутствие утренней акрофазы ритма стула	28	75	1:2,7
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	17	25	1:1,5
Нормальный иммунитет	78	50	1,5:1
Ослабленный иммунитет	22	50	1:2,3
Нормальный уровень качества жизни	83	62	1,3:1
Пониженный уровень качества жизни	17	38	1:2,2

уровня качества жизни почти в 2 раза по сравнению с таковым у лиц с эуэнтерией.

Суммируя полученные данные этого пилотного исследования можно заключить, что синдром брадиэнтерии ассоциирован преимущественно с 4 основными симптомами: 1 — с явно выраженным отсутствием оптимальной утренней кишечной привычки; 2 — с повышенным в 1,5 раза риском ожирения; 3 — с пониженным уровнем активности иммунной системы и 4 — с пониженной вероятностью нормального уровня качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно предположить, что для устранения синдрома брадиэнтерии с целью нормализации уровня иммунитета и качества жизни, а также для снижения риска ожирения, необходимо восстановление ежедневной регулярности кишечной привычки путем стремления реализации акта дефекации в физиологически оптимальное время — именно в утренние часы.

ЛИТЕРАТУРА

- Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan. The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
- Kojima M., Wakai K., Tokudome S., Tamakoshi K. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004; 90(7): 1397–1401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601735.
- Колбанов В.В. Валеологический практикум. Учебное пособие. 3-е изд., испр. и дополн. СПб.: ЭЛБИ; 2011.
- Kubota Y., Iso H., Tamakoshi A. Bowel movement frequency, laxative use, and mortality from coronary heart disease and stroke among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J. Epidemiol.* 2016; 26(5): 242–8. DOI: 10.2188/jea.JE20150123.

- Ma W., Li Y., Heianza Y. et al. Associations of bowel movement frequency with risk of cardiovascular disease and mortality among US women. *Sci Rep*. 2016; 6: 33005. DOI: 10.1038/srep33005.
- Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Gastr. Hepat.* 2009; 7: 9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.
- Salmoirago-Blotcher E., Crawford S., Jackson E. et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med.* 2011; 124(8): 714–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
- Shemerovskii K.A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 133: 506. <https://doi.org/10.1023/A:1019834409733>.
- Shemerovskii K.A. Circadian rhythm of rectal reactivity in individuals with regular and irregular bowel evacuation function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 134: 565. <https://doi.org/10.1023/A:1022965212971>.
- Шемеровский К.А. Возрастная брадиэнтерия кишечника как фактор риска колоректального рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 5: 38–41.
- Шемеровский К.А., Овсянников В.И., Столяров И.Д., Никифорова И.Г. Симптомы циркадианного десинхроноза у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (2 Ч 2): 60–3.
- Шемеровский К.А., Шабанов П.Д., Митрейкин В.Ф. и др. Преимущество первичной профилактики колоректального рака в возрасте около 20 лет по сравнению с вторичной его профилактикой в возрасте после 50 лет. *Педиатр. Санкт-Петербург*. 2018; 9(1): 17–21. DOI: 10.17816/PED9117–22.

REFERENCES

- Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan. The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.



2. Kojima M., Wakai K., Tokudome S., Tamakoshi K. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004; 90(7): 1397–1401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601735.
3. Kolbanov V.V. *Valeologicheskiy praktikum*. [Valeological workshop]. Uchebnoye posobiye. 3-ye izd., ispr. i dopoln. St. Petersburg: ELBI Publ.; 2011. (in Russian).
4. Kubota Y., Iso H., Tamakoshi A. Bowel movement frequency, laxative use, and mortality from coronary heart disease and stroke among Japanese men and women: The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J. Epidemiol.* 2016; 26(5): 242–8. DOI: 10.2188/jea.JE20150123.
5. Ma W., Li Y., Heianza Y. et al. Associations of bowel movement frequency with risk of cardiovascular disease and mortality among US women. *Sci Rep*. 2016; 6: 33005. DOI: 10.1038/srep33005.
6. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Gastr. Hepat.* 2009; 7: 9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.
7. Salmoirago-Blotcher E., Crawford S., Jackson E. et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med.* 2011; 124(8): 714–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
8. Shemerovskii K.A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 133: 506. <https://doi.org/10.1023/A:1019834409733>.
9. Shemerovskii K.A. Circadian rhythm of rectal reactivity in individuals with regular and irregular bowel evacuation function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 134: 565. <https://doi.org/10.1023/A:1022965212971>.
10. Shemerovskiy K.A. Vozrastnaya bradienteriya kishchnika kak faktor riska kolorektal'nogo raka. [Age-related intestinal bradyenteria as a risk factor for colorectal cancer]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2009; 5: 38–41. (in Russian).
11. Shemerovskiy K.A., Ovsyannikov V.I., Stolyarov I.D., Nikiforova I.G. Simptomy tsirkadiannogo desinkhronoza u patsiyentov s rasseyannym sklerozom. [Symptoms of circadian desynchronization in patients with multiple sclerosis]. *Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112 (2 h 2): 60–3. (in Russian).
12. Shemerovskiy K.A., Shabanov P.D., Mitreykin V.F. i dr. Preimushchestvo pervichnoy profilaktiki kolorektal'nogo raka v vozraste okolo 20 let po sravneniyu s vtorichnoy yego profilaktikoy v vozraste posle 50 let. [The advantage of primary prevention of colorectal cancer at the age of about 20 years compared with secondary prevention after the age of 50 years]. *Pediatr. Sankt-Peterburg*. 2018; 9(1): 17–21. DOI: 10.17816/PED9117–22. (in Russian).

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВЕН НАДПОЧЕЧНИКОВ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Ирина Николаевна Соколова¹, Линард Юрьевич Артюх¹, Даниил Вячеславович Соколов², Наталья Рафаиловна Карелина¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж

Контактная информация: Линард Юрьевич Артюх — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии.
E-mail: l-artyukh@mail.ru

Резюме. Ни в одном руководстве по анатомии нет детального описания венозного русла надпочечников. В данной работе впервые детально была исследована система венозного оттока от правого и левого надпочечника и выявлено участие вен надпочечников в формировании нижнего порто-канального анастомоза. В статье уделяется большое внимание изучению возрастных особенностей и индивидуальной изменчивости вен надпочечников новорожденных, что, безусловно, до настоящего времени является актуальнейшей проблемой перинатальной хирургической помощи. Данное исследование показало, что изучение вариантов анатомии вен надпочечников, их индивидуальная изменчивость, несомненно, связана с особенностями развития венозной системы в целом.

Ключевые слова: вены; возрастные особенности; индивидуальные особенности; надпочечники; гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система; новорожденные дети.

AGE-RELATED FEATURES AND INDIVIDUAL VARIABILITY OF THE ADRENAL VEINS OF THE NEWBORN

© Irina N. Sokolova¹, Linard Yu. Artyukh¹, Daniil V. Sokolov², Natalya R. Karelina¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Military Medical Academy of S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6G

Contact information: Linard Yu. Artyukh — Resident doctor of the Department of Cardiovascular Surgery. E-mail: l-artyukh@mail.ru

Abstract: None of the anatomy manuals contains a detailed description of the adrenal venous bed. In this work, for the first time, the venous outflow system from the right and left adrenal glands was examined in detail and the involvement of the adrenal veins in the formation of the lower port-channel anastomosis was revealed. This article pays great attention to the study of age-related characteristics and individual variability of the veins of the adrenal glands of newborns, which, of course, is still the most urgent problem of perinatal surgical care. This study showed that the study of the variants of the anatomy of the adrenal glands, their individual variability is undoubtedly associated with the peculiarities of the variability of the development of the venous system as a whole.

Key words: vein; age features; individual features; adrenal glands; hypothalamic- pituitary-adrenal system; newborn children.

ВВЕДЕНИЕ

Любые органы и системы органов подвержены как возрастной, так и индивидуальной изменчивости [9]. Форма, раз-

меры, положение и даже детали строения могут изменяться с возрастом. Но в каждом возрастном периоде могут быть выражены не только возрастные, но и индивидуальные особенности органов [2, 6]. Особенно ярко эта индивидуальность

проявляется в сосудистой системе. Один и тот же сосуд по источнику возникновения, параметрам, характеру ветвей может отличаться не только у разных субъектов, но даже у одного человека на разных сторонах тела [4, 6, 11]. Это касается как артерий, так и вен. Знание возможных вариантов индивидуальной изменчивости сосудов может иметь значение для выбора правильных действий в клинической картине сосудистой патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать особенности и индивидуальную анатомическую изменчивость венозного оттока от правого и левого надпочечников, вариабельность венозного русла и связи с венами окружающих органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованы органокомплексы новорожденных детей (секционный материал) с массой тела от 2500 до 4000 г. Для решения поставленной задачи были использованы методы

инъекции кровеносных сосудов, препарирования под бинокулярной лупой, морфометрии, рентгенографии, фотографирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Центральная надпочечниковая вена справа и слева располагается на передней поверхности органа в поперечной борозде, то есть в воротах надпочечника [3, 6]. Правая надпочечниковая вена (рис. 1) короткая, имеет цилиндрическую форму диаметром от 1,5 до 4,0 мм. В начальном отделе вена прилежит к передней поверхности надпочечника, затем отклоняется кпереди, направляясь вверх, и впадает в нижнюю полую вену в области борозды нижней полую вены на висцеральной поверхности печени. Угол впадения варьировал от 50 до 90°. Начальные отделы надпочечниковой вены были окружены конечными разветвлениями артерий. Притоками правой надпочечниковой вены являются вены передней поверхности надпочечника в виде тонких венозных сосудиков в количестве от 1 до 3; печеночные вены (1–2), вены капсулы почки, впадающие в устье надпочечниковой вены.

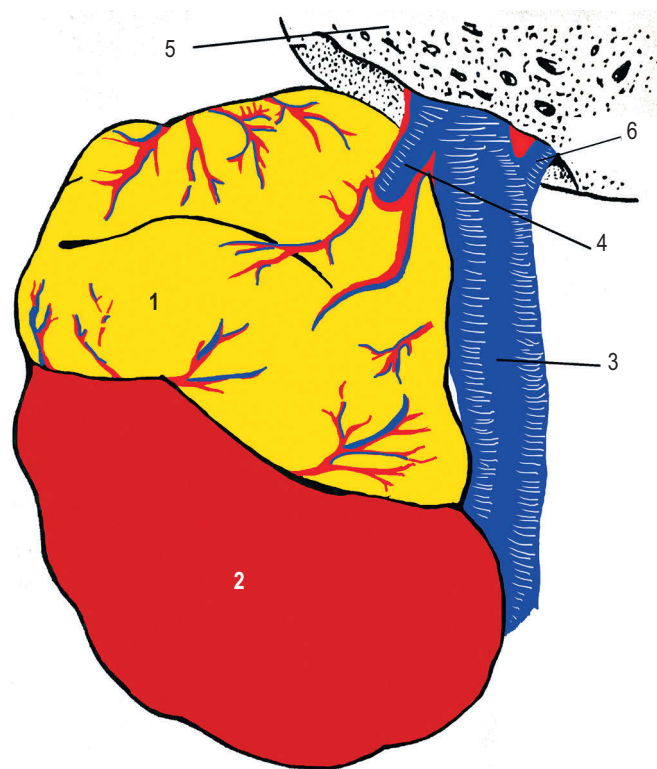


Рис. 1. Правая надпочечниковая вена впадает в нижнюю полую вену рядом с печеночной веной: 1 — правый надпочечник; 2 — почка; 3 — нижняя полая вена; 4 — правая надпочечниковая вена; 5 — печень (срезана); 6 — печеночная вена. Слева — фотография, ув. 1:2,5; справа — схематический рисунок препарата

Fig. 1. The right adrenal vein flows into the inferior Vena cava next to the hepatic vein: 1 — the right adrenal vein; 2 — the kidney; 3 — the inferior Vena cava; 4 — the right adrenal vein; 5 — the liver (cut off); 6 — the hepatic vein. On the left — a photo, UV. 1: 2.5; on the right — a schematic drawing of the drug

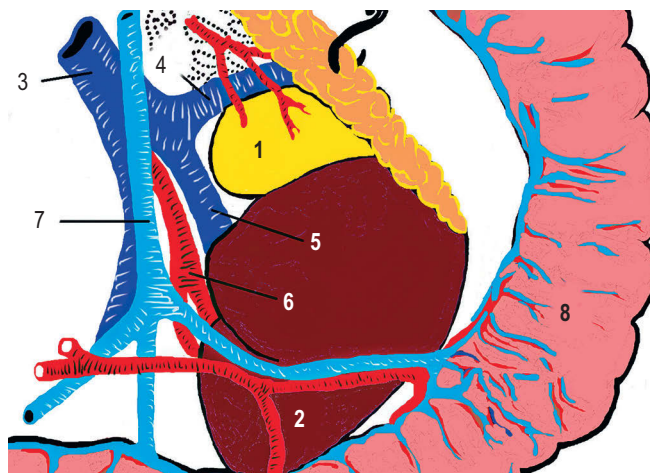


Рис. 2. Левая надпочечниковая вена тесно соприкасается с нервным узлом чревного сплетения и соседствует с нижней брыжеечной веной: 1 — левый надпочечник; 2 — почка; 3, 5 — левая почечная вена; 4 — левая надпочечниковая вена; 6 — почечная артерия; 7 — нижняя брыжеечная вена; 8 — нисходящая ободочная кишка. Слева — фотография препарата (ув. 1:2,5); справа — схематический рисунок препарата

Fig. 2. The left adrenal vein directly touches the ventral plexus nerve node and is adjacent to the lower mesenteric vein: 1 — the left adrenal gland; 2 — the kidney; 3, 5 — the left renal vein; 4 — the left adrenal vein; 6 — the renal artery; 7 — the lower mesenteric vein; 8 — the descending colon. On the left — a photo of the drug (UV. 1: 2.5); on the right — a schematic drawing of the drug

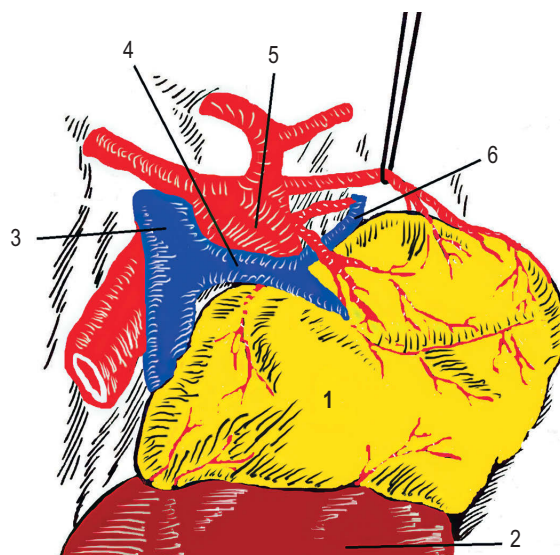


Рис. 3. Постоянный приток левой надпочечниковой вены — нижняя диафрагмальная вена: 1 — левый надпочечник; 2 — почка; 3 — почечная вена; 4 — левая надпочечниковая вена; 5 — брюшная аорта; 6 — нижняя диафрагмальная вена. Слева — фото препарата (ув. 1:2), справа — схематический рисунок препарата

Fig. 3. Permanent inflow of the left adrenal vein-lower diaphragm vein: 1 — left adrenal; 2 — kidney; 3 — renal vein; 4 — left adrenal vein; 5-abdominal aorta; 6 — lower diaphragm vein. On the left — a photo of the drug (UV. 1:2), on the right — a schematic drawing of the drug

Связи печеночных вен с надпочечниковой веной могут иметь значение в патогенезе родовой травмы органа. Во время родов давление на область живота, на печень может приводить через печеночные вены к переполнению правого надпочечника, что способствует кровоизлияниям в орган и его разрыву [1, 6].

В трех наблюдениях справа были обнаружены две надпочечниковые вены. Одна выходила из ворот органа, имела диаметр 2 мм и длину 4–6 мм, непосредственно впадала в нижнюю полую вену, в области одноименной борозды ниже. Вторая вена появлялась ближе к медиальному краю надпочечника из небольшого углубления на передней поверхности

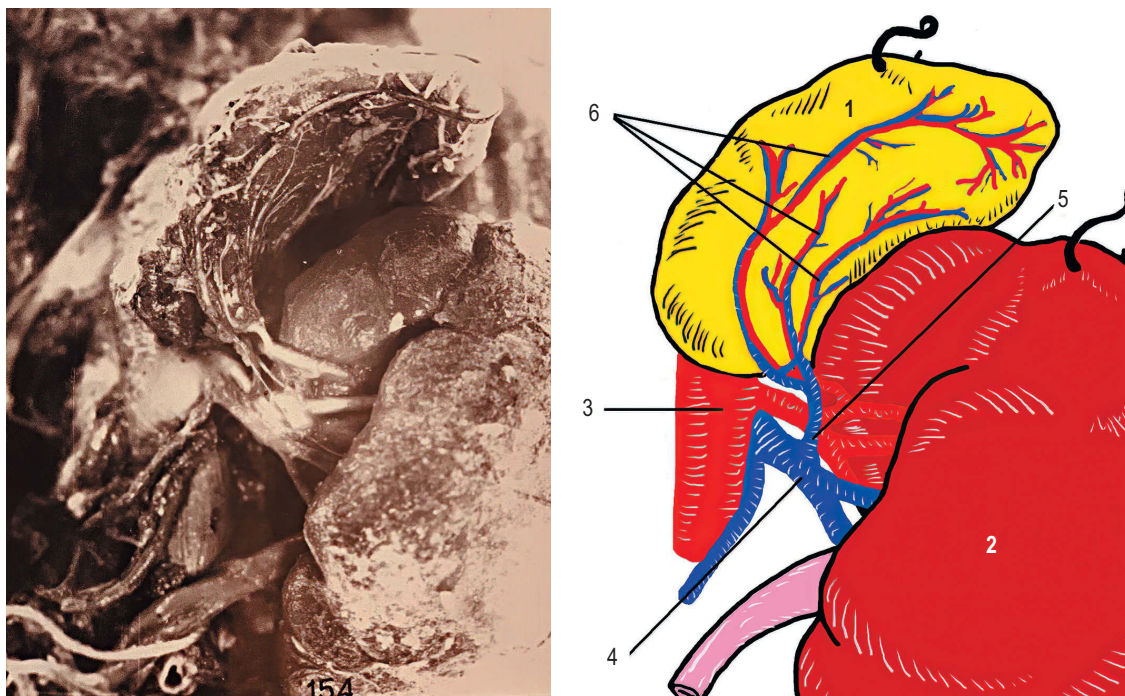


Рис. 4. Слияние вен, сопровождающих нижнюю надпочечниковую артерию, и их впадение в почечную вену: 1 — правый надпочечник (отведен влево, вверх); 2 — правая почка; 3 — брюшная аорта; 4 — почечная вена; 5 — общий венозный ствол, образовавшийся при слиянии поверхностных надпочечниковых вен — спутниц нижней надпочечниковой артерии; 6 — вены-спутницы. Слева — фотография препарата (ув. 1:2,5), справа — схематический рисунок препарата

Fig. 4. The fusion of the veins accompanying the lower adrenal artery and the confluence of the renal vein: 1 — right adrenal gland (designated left, up); 2 — right kidney; 3 — abdominal aorta; 4 — renal vein; 5 — common venous trunk formed by the fusion of superficial adrenal veins — companions lower adrenal artery; 6 — veins-date. On the left — a photo of the drug (UV. 1: 2.5), on the right — a schematic drawing of the drug

органа. Длина вены достигала 3–4 мм, диаметр около 1 мм. Впадала в нижнюю полую вену дистальнее первой.

Центральная вена левого надпочечника в большинстве наблюдений появлялась в воротах органа в виде уже сформировавшегося ствола. Но в двух случаях она формировалась экстраорганно из 2–5 коротких венозных стволов. Диаметр левой надпочечниковой вены колеблется от 1,7 до 4,0 мм, длина — от 7,0 до 25,0 мм. В левой надпочечниковой вене можно выделить две части: прилежащая к органу и свободная. Длина первого отдела вены от 2 до 15 мм. Этот отдел тянется от места выхода вены из ворот органа до его медиального края, где надпочечниковая вена соединяется с левой нижней диафрагмальной веной [6, 7].

В этом отделе вена прилежит к передней поверхности надпочечника, а спереди прикрыта поджелудочной железой. Вторая часть вены длиной от 5 до 10 мм ограничена медиальным краем надпочечника и местом впадения в левую почечную вену. Свободный отдел левой надпочечниковой вены соседствует с узлом чревного сплетения и с нижней брыжеечной веной (рис. 2) [3, 5, 7, 8].

Притоки левой надпочечниковой вены можно разделить на постоянные и непостоянные. Одним из постоянных притоков, обнаруженных во всех наблюдениях, оказалась ниж-

няя левая диафрагмальная вена (рис. 3), соединяющаяся с надпочечниковой веной у медиального края органа. Другими постоянными притоками являются поверхностные вены самого надпочечника, которые в количестве 2–4 впадают в центральную вену.

К непостоянным притокам относятся мелкие вены, исходящие из нервного узла чревного сплетения, которые при подходе к надпочечниковой вене объединяются в более крупный ствол, а также вены клетчатки, окружающие почку, поджелудочную железу, толстую кишку, желудок [6]. Они представляют собой очень тонкие венозные стволы.

Поверхностные вены надпочечника сопровождают артерии в двойном количестве, образуя вены-спутницы верхней, средней и нижней надпочечниковых артерий (рис. 4).

Между поверхностными венами надпочечника имеются многочисленные анастомозы, благодаря которым на поверхности органа образуется венозная сеть. Наиболее крупные венозные стволы идут вдоль задненижнего, передненижнего края органа и его почечной поверхности.

Венозные связи надпочечника довольно обширные. Венозные анастомозы существуют с венами печени, жировой капсулы почки, диафрагмы, желудка, париетальной брюшины, селезенки.

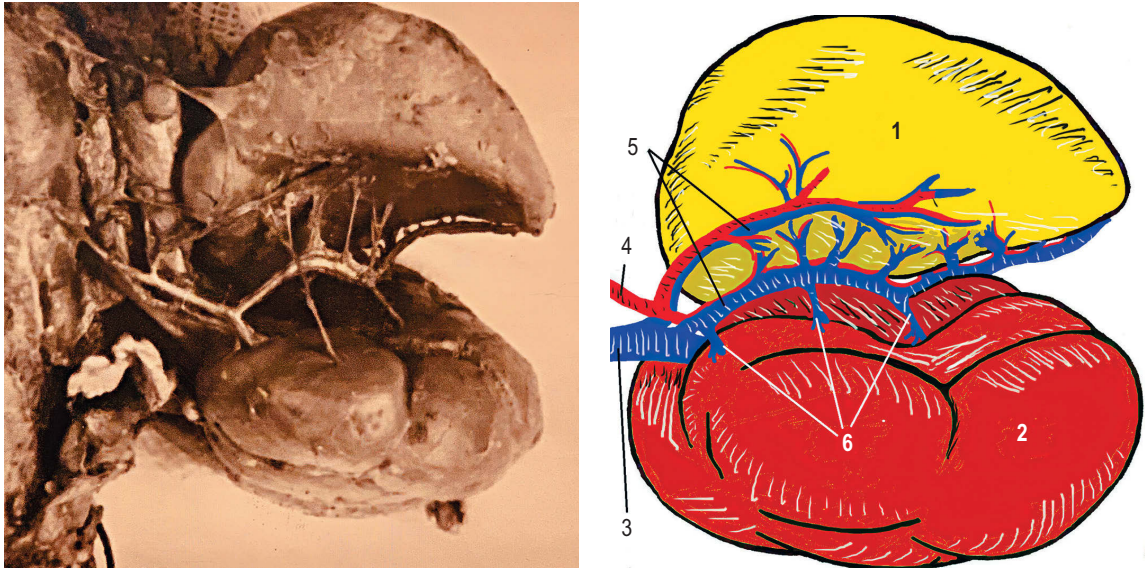


Рис. 5. Связь поверхностных вен надпочечников с венами жировой капсулы почки: 1 — правый надпочечник (отвернут влево и вверх); 2 — правая почка; 3 — почечная вена; 4 — нижняя надпочечниковая артерия; 5 — вены-спутницы; 6 — венозные стволы, выходящие из почки и впадающие в поверхностную надпочечниковую вену. Слева — фотография препарата (ув. 1:1,5), справа — схематический рисунок препарата

Fig. 5. The relationship of the superficial veins of the adrenal glands with the veins of the adipose capsule of the kidney: 1 — right adrenal gland (turn left and up); 2 — right kidney; 3 — renal vein; 4 — the lower adrenal artery; 5 — Vienna-companion; 6 — venous trunks coming from the kidney and flows into superficial adrenal vein. On the left — a photo of the drug (UV. 1: 1.5), on the right — a schematic drawing of the drug



Рис. 6. Анастомоз между левой надпочечниковой и нижней полой венами: 1 — надпочечник; 2 — почка; 3 — анастомоз между левой надпочечниковой и нижней полой венами; 4 — левая почечная вена; 5 — левая надпочечниковая вена. Слева — фотография препарата (ув. 1:1,0), справа — схематический рисунок препарата

Fig. 6. Anastomosis between the left adrenal and lower Vena cava: 1 — adrenal; 2 — kidney; 3 — anastomosis between the left adrenal and lower Vena cava; 4 — left renal vein; 5 — left adrenal vein. On the left — a photo of the drug (UV. 1: 1,0), on the right — a schematic drawing of the drug

Следует предположить, что благодаря этим связям венозный отток от надпочечника осуществляется не только в систему нижней полой вены, но и воротной вены (рис. 5) [6, 10], то есть речь идет об участии вен надпочечников в формировании нижнего порто-канального анастомоза (рис. 6).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиров Г.А., Дорошевский Ю.Л., Немилова Т.К. Атлас операций у новорожденных. Л.: Медицина; 1984.
2. Богосавлевич М., Клименко Е. Врожденные изменения анатомии почечных сосудов: влияние на функцию почки. FORCIPE. СПб.: СПбГПМУ. 2019; 2 (материалы конференции): 191.
3. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамутдинова А.Р. Анатомия человека в графологических структурах. Учебник. М.; 2018.
4. Купатадзе Д.Д., Азаров М.В., Набоков В.В. Клиника, диагностика и лечение детей с дисплазией магистральных вен. Педиатр. 2017; 8(3): 101–6. DOI: 10.17816/PED83101-106.
5. Пашко А.А., Соколова И.Н., Карелина Н.Р. Об анастомозах артерий и вен желудка. Морфология. 2008; 133(2): 103–4.
6. Соколова И.Н. Хирургические аспекты индивидуальной анатомической изменчивости надпочечников новорожденных. Дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1984.
7. Соколова И.Н. Травма надпочечников новорожденных в свете индивидуальных и возрастных анатомических особенностей кровоснабжения органа. Сб. науч. тр. Под ред. В.Д. Тихомировой. Л.; 1987: 127–132.
8. Соколова И.Н., Карелина Н.Р. Развитие, пороки развития почек и анатомические особенности их у новорожденных. Вестник Педиатрической академии. 2007; 7: 65–7.
9. Соколова И.Н., Карелина Н.Р. Возрастные анатомические особенности надпочечников у новорожденных детей. Вестник Педиатрической академии. 2007; 7: 67–1.
10. Соколова И.Н., Денисова Г.Н. Анатомические особенности добавочных почечных артерий новорожденных детей. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. СПб.: 2011; XVIII(2): 140.
11. Тимофеева Е.В., Лопатина С.В. Зависимость площадей кровоснабжения надпочечников человека от особенностей артериального источника. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(1): 54–9.
2. Bogosavlevich M., Klimenko E. Vrozhdennye izmeneniya anatomii pochechnykh sosudov: vliyanie na funktsiyu pochki [Congenital changes in the anatomy of the renal vessels: impact on kidney function]. FORCIPE. St. Petersburg: SPbGPMU. Publ. 2019; 2 (materialy konferencii): 191. (in Russian).
3. Karelina N.R., Sokolova I.N., Khisamutdinova A.R. Anatomiya cheloveka v grafologicheskikh strukturakh [Human anatomy in graphological structures]. Uchebnik. Moskva; 2018. (in Russian).
4. Kupatadze D.D., Azarov M.V., Nabokov V.V. Klinika, diagnostika i lechenie detey s displaziej magistral'nykh ven [Clinic, diagnosis and treatment of children with major vein dysplasia]. Pediatr. 2017; 8(3): 101–6. DOI: 10.17816/PED83101-106 (in Russian).
5. Pashko A.A., Sokolova I.N., Karelina N.R. Ob anastamozakh arteriy i ven zheludka [About anastomoses of arteries and veins of the stomach]. Morfologiya. 2008; 133(2): 103–4 (in Russian).
6. Sokolova I.N. Khirurgicheskie aspekty individual'noy anatomicheskoy izmenchivosti nadpochechnikov novorozhdennykh [Surgical aspects of individual anatomical variability of the adrenal glands of newborns] dissertation. Leningrad; 1984. (in Russian).
7. Sokolova I.N. Travma nadpochechnikov novorozhdennykh v svete individual'nykh i vozrastnykh anatomicheskikh osobennostey krovosnabzheniya organa [Injury of the adrenal glands of newborns in the light of individual and age-related anatomical features of the blood supply to the organ]. Sb. nauch. tr. Pod red. V.D. Tikhomirovoy. Leningrad, 1987: 127–32. (in Russian).
8. Sokolova I.N., Karelina N.R. Razvitiye, poroki razvitiya pochek i anatomicheskie osobennosti ikh u novorozhdennykh [Development, malformations of the kidneys and their anatomical features in newborns]. Vestnik Pediatricheskoy akademii. 2007; (7): 65–7. (in Russian).
9. Sokolova I.N., Karelina N.R. Vozrastnye anatomicheskie osobennosti nadpochechnikov u novorozhdennykh detey [Age-related anatomical features of the adrenal gland in newborns]. Vestnik Pediatricheskoy akademii. 2007; (7): 67–71. (in Russian).
10. Sokolova I.N., Denisova G.N. Anatomicheskie osobennosti dobavochnykh pochechnykh arteriy novorozhdennykh detey [Anatomical features of the additional renal arteries of newborns]. Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova. St. Petersburg: 2011; (8): 140. (in Russian).
11. Timofeeva E.V., Lopatina S.V. Zavisimost' ploshchadey krovosnabzheniya nadpochechnikov cheloveka ot osobennostey arterial'nogo istochnika [The dependence of the area of blood supply to the adrenal glands of a person on the characteristics of the arterial source]. Acta Biomedica Scientifica. 2018; (1): 154–9. (in Russian).

REFERENCES

1. Bairov G.A., Doroshevskiy Yu.L., Nemilova T.K. Atlas operatsiy u novorozhdennykh [Atlas of operations in newborns]. Leningrad: Meditsina Publ., 1984: 225. (in Russian).

ПЕРИНЕОЛОГИЯ. АНАТОМИЯ ПРОМЕЖНОСТИ. СОСУДЫ, НЕРВЫ, ТОПОГРАФИЯ (ЛЕКЦИЯ)

© Наталья Рафаиловна Карелина, Тамара Ивановна Ким

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Наталья Рафаиловна Карелина — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека.
E-mail: karelina_nr@gpmu.org

Резюме: Настоящая лекция является продолжением ранее опубликованных материалов «Перинеология. Анатомия промежности. Мышцы и фасции», в ее основу положен принцип взаимосвязи структуры и функции. В этой статье мы подробно излагаем, с учетом развития промежности в гисто- и органогенезе, особенности кровоснабжения, иннервации, лимфооттока (лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы) данной области тела человека. В лекции дано описание межфасциальных и клетчаточных пространств (подкожный мешок промежности, поверхностное пространство и глубокий мешок промежности), наиболее полно освещены вопросы изучения седалищно-анальной ямки, ее содержимого и сообщений. Основанием для публикации послужили достаточно краткие данные по этим вопросам в классических руководствах по анатомии человека. Совокупность знаний топографии и состава сосудисто-нервных пучков, особенностей структуры клетчатки, мест ее расположения (клетчаточных пространств), связей париетальной клетчатки с клетчаткой, расположенной около органов таза и между ними, имеет принципиальное значение для диагностики локализации воспалительных процессов в ее отделах, понимания путей распространения гноя, выполнения местной анестезии при операциях на промежности и органах малого таза. Целью нашей лекции является интеграция фундаментальных академических знаний по анатомии промежности с клинической наукой и практическим здравоохранением.

Ключевые слова: промежность; седалищно-анальная ямка; кровоснабжение; иннервация.

PERINEOLOGY AS THE ANATOMY OF THE PERINEUM. BLOOD VESSELS, NERVES, TOPOGRAPHY. LECTURE

© Natalya R. Karelina, Tamara I. Kim

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Natalya R. Karelina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy.
E-mail: karelina_nr@gpmu.org

Abstract: The present lecture is the second part of “Perineology, anatomy of perineum” cycle. The first part was devoted to the anatomy of perineal muscles and fascia, and the present one deals with blood vessels, nerves, and topography of the perineum. It takes into consideration the relationship between structure and function. Taking into account the development of the perineum in histo- and organogenesis, in this article we deal with the features of blood supply, innervation, lymph drainage (lymphatic vessels and regional lymphatic nodes) of this area of a human body. The description of the interfascial and adipose spaces is given (the subcutaneous perineal pouch, superficial space and the deep perineal poach), the issues of studying the ischioanal fossa, its content and connections are enlightened in details. The relevance of the publication is based on the incompleteness of the data on these issues presented in the classic manuals on human anatomy. Knowledge on the topography and composition of the neurovascular bundles, the structure and topography of its adipose spaces, the connections of parietal adipose tissue with the adipose of pelvic

organs and the spaces between them, is of fundamental importance for the diagnosis and localization of inflammatory processes, understanding the pathways of pus spreading, performing local anesthesia for operations on the perineum and pelvic organs. The goal of our lecture is to unite the fundamentals of perineal anatomy with clinical aspects of perineology and health care practice.

Key words: perineum; ischioanal fossa; blood supply; innervation.

Современная медицина, предполагающая целостный подход к проблемам здоровья человека, развивается комплексно и синергически. Одним из ярких примеров междисциплинарной отрасли медицины является перинеология [22]. Заболевания промежности (врожденные пороки развития, воспалительные процессы, травмы при родоразрешении, ожогах, пролежнях, пролапс тазовых органов и другие) не имеют тенденции к снижению [3, 5, 12, 14, 19, 24, 28, 29], а ликвидация их неблагоприятных последствий представляет собой сложную задачу, стоящую перед хирургами, колонопроктологами, акушерами, гинекологами, целью которой является восстановление не только структурной целостности, но и функциональной (!) полноценности промежности [6, 14, 18]. Вышесказанное определяет необходимость подробного изучения сосудов, нервов, топографии клетчаточных пространств промежности.

КЛЕТЧАТОЧНЫЕ И МЕЖФАСЦИАЛЬНЫЕ ПРОСТРАНСТВА ПРОМЕЖНОСТИ

Подкожный мешок промежности (*saccus subcutaneus perinei*), или подкожный промежностный карман, — это потенциальное пространство между слоем подкожной жировой клетчатки и поверхностной фасцией промежности. Экстрavasаты и другие патологические скопления могут проникать из него в переднюю брюшную стенку, вдоль клитора в половые губы у женщин, а у мужчин вдоль полового члена в мошонку.

Поверхностное пространство промежности или поверхностный промежностный карман (*spatium superficiale perinei*), представляющий собой полностью закрытое пространство, заполненное жировой клетчаткой, сосудами и нервами, ограничено снизу поверхностной фасцией промежности, а сверху мембраной промежности.

Глубокое пространство промежности (глубокий мешок промежности (*spatium profundum perinei*)), снизу ограниченное мембраной промежности (*membrana perinea*), открыто сверху и простирается в таз [11, 31]. В нем находятся мышцы глубокого слоя мочеполовой области, а также бульбоуретральные (куперовы) железы у мужчин и большие железы преддверия (бартолиниевы) у женщин.

Клетчатка, являясь одной из формаций мягкого остова организма человека, состоит из рыхлой соединительной ткани с включением отложений жировых клеток. Иногда жировая ткань клетчатки достигает необычайно сильного развития. Рыхлая соединительная ткань заполняет все промежутки

между органами, формируя так называемые клетчаточные пространства. Скопления клетчатки могут быть довольно значительными по протяжению: забрюшинные, средостенные и тазовые. В области малого таза выделяют, во-первых, клетчатку внутренностную, то есть между органами таза: околопузырную (*paravesicum*), околوماتочную (*parametrium*), околочревопечечную (*paracolpium*) и околочревокишечную (*pararectum*) [7, 26]; и во-вторых — наружный пласт клетчатки, который клиницисты называют пристеночной (париетальной) клетчаткой малого таза. Последний в виде широкого пояса выстилает изнутри всю внутреннюю поверхность стенок таза с расположенными на них мышцами и фасциями, заполняя, таким образом, подбрюшинное пространство таза. Клетчатка малого таза, выйдя за его пределы, непосредственно переходит в клетчатку, заполняющую пространство между париетальной брюшиной и выстилающими брюшными стенками фасциями мышц, простирается спереди до уровня пупка, сзади до окологречечной клетчатки [2, 8, 10]. Различные отделы клетчатки малого таза отличаются друг от друга не только топографией и количеством составляющей ее рыхлой соединительной ткани, но и плотностью, и прочностью. Заболевания органов таза (врожденные и приобретенные), имеющие инфекционную этиологию, очень часто осложняются воспалениями клетчатки с образованием гнояников или натечников (холодных гнояников) [1]. В условиях физиологической нормы клетчатка таза служит как бы мягкой муфтой, защитой, одевающей заложенные в ней кровеносные сосуды, лимфатические сосуды и узлы, нервные узлы и нервы. Способность содержимого клетчаточных пространств (рыхлой соединительной и жировой тканей) изменять свою форму и объем позволяет органам таза изменять пространственное расположение по отношению к полости таза, изменять степень напряжения межорганной связки и связки со стенками таза.

Самым обширным клетчаточным пространством нижнего этажа полости малого таза является парное углубление, расположенное в заднепроходной области по бокам от анального отверстия и анального канала, называемое седалищно-анальная ямка (*fossa ischioanal*) (рис. 1).

На разрезе, проведенном во фронтальной плоскости, ямка имеет вид треугольника, обращенного вершиной в полость малого таза, которая находится на уровне нижнего края *musculus levatoris ani*. У новорожденных, в соответствии с воронкообразной формой таза, мышца, поднимающая задний проход, расположена более вертикально, поэтому седалищно-анальная ямка имеет вид узкой, глубокой щели.

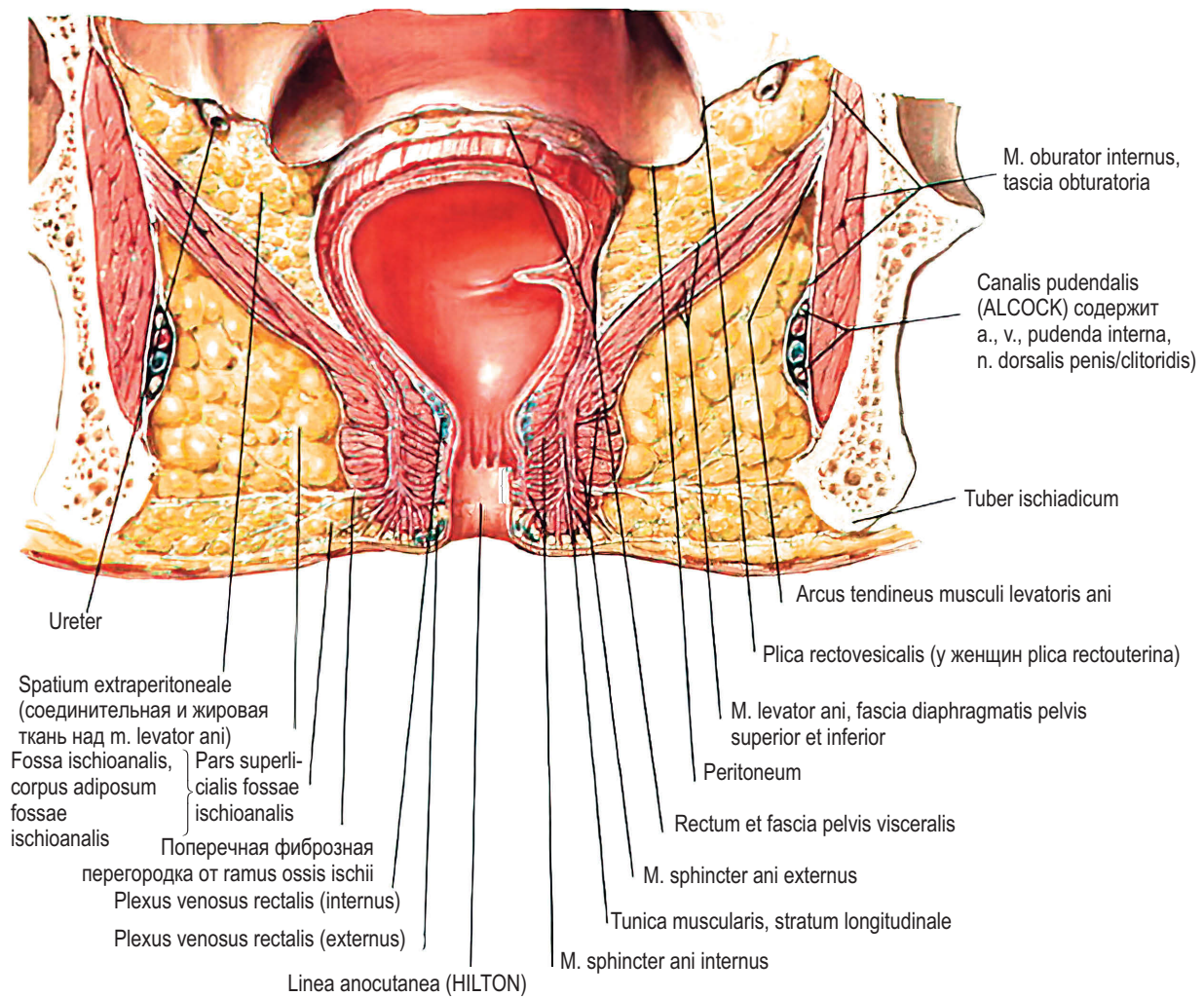


Рис. 1. Седлищно-анальная ямка. Фронтальный разрез таза через прямую кишку (по [17])

Книзу ямка широко открыта и ограничена поверхностной фасцией промежности *fascia perinei superficialis*, то есть частью общей поверхностной фасцией тела человека. Из четырех стенок, ограничивающих ямку, наиболее выражены латеральная и медиальная. Латеральную стенку ямки образуют внутренняя запирающая мышца, покрытая *fascia obturatoria* и внутренняя поверхность седлищного бугра. Медиальная стенка образована наружной поверхностью мышцы, поднимающей задний проход, и наружным сфинктером заднего прохода, покрытыми *fascia inferior diaphragmatis pelvis*. Спереди ямка ограничена поперечными мышцами промежности, а сзади она замыкается пучками *m. rubosoccygeus* и *m. coccygeus*. При естественных условиях седлищно-анальная ямка заполнена рыхлой соединительной и жировой тканью, называемой «жировое тело седлищно-анальной ямки» (*corpus adiposum fossae ischioanalis seu paraproctus*). В ней находятся несколько лимфатических узлов и проходят они в направлении сзади наперед *n. pudendus*, *a. et v. pudendae internae*, заключенные в фасциальный канал, образованный раздвое-

нием запирающей фасции, называемый половым каналом (*canalis pudendalis*). В *fossa ischioanalis* от *a. pudenda interna* и *n. pudendus* отходят только ветви к нижней части прямой кишки и *m. sphincter ani externus* (*a. rectalis inferior*, *n. rectalis inferior*). Дальнейшее деление *a. pudenda interna* и *n. pudendus* происходит на уровне поверхностной поперечной мышцы промежности для кровоснабжения и иннервации преимущественно мочеполовой области и наружных половых органов.

СООБЩЕНИЯ КЛЕТЧАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА СЕДАЛИЩНО-АНАЛЬНОЙ ЯМКИ

1. Жировая клетчатка в полости малого таза образует хорошо выраженные скопления вокруг мочевого пузыря (*paravesicum*), матки (*parametrium*), влагалища (*subserosium paravaginale seu paracolpium*), которые сообщаются с клетчаткой, заполняющей седлищно-анальную ямку через небольшие отверстия, расположенные по сторонам от мышц, поднимающих задний проход.

2. Жировое тело седалищно-анальной ямки сверху сообщается с тазово-прямокишечным (пельвиоректальным) клетчаточным пространством. Последнее ограничено: сверху — брюшиной; снизу — мышцей, поднимающей задний проход с покрывающей ее fascia superior diaphragmatis pelvis; спереди, с боков и сзади — париетальным листком тазовой фасции; с медиальной стороны — висцеральным листком тазовой фасции. В этом пространстве находятся мочеточники, семявыносящие протоки (у мужчин), внутренние подвздошные артерии и вены, запирающие нервы. Кроме клетчатки седалищно-анальной ямки клетчатка пельвиоректального пространства по ходу сосудов и нервов сообщается с клетчаткой ягодичной области, медиальной и задней поверхностью бедра.

3. Клетчатка седалищно-анальной ямки сообщается с клетчаткой позадипрямокишечного (spatium retrorectale) клетчаточного пространства, которое находится между капсулой прямой кишки спереди и фасцией, покрывающей крестец с грушевидной мышцей, сзади. Снизу оно ограничено диафрагмой таза (diaphragma pelvis). Вверху ретроректальное пространство сообщается с забрюшинным пространством (spatium retroperitoneale).

4. Через малое седалищное отверстие (по ходу половых сосудов и нерва) клетчатка седалищно-анальной ямки сообщается с клетчаткой ягодичной области.

Гнойные воспалительные процессы в анальной области развиваются (чаще всего!) в связи с заболеваниями или повреждениями прямой кишки и анального канала и первоначально локализуются в клетчаточных пространствах этой области (парапроктиты, перианальные абсцессы) [1, 13], чем в значительной мере определяется их диагностика, возможные пути распространения, выбор активных методов лечения.

СОСУДЫ ПРОМЕЖНОСТИ

Артериальное русло. Кровоснабжение промежности осуществляется внутренней половой артерией (a. pudenda interna), которая является конечной ветвью переднего ствола внутренней подвздошной артерии (a. iliaca interna). Сосудисто-нервный пучок (a. pudenda interna вместе с одноименной веной и n. pudendus) выходит из полости малого таза через foramen infrapiriformis, огибает по наружной поверхности седалищную ость (spina ischiadica) и затем через малое седалищное отверстие проникает в область промежности,

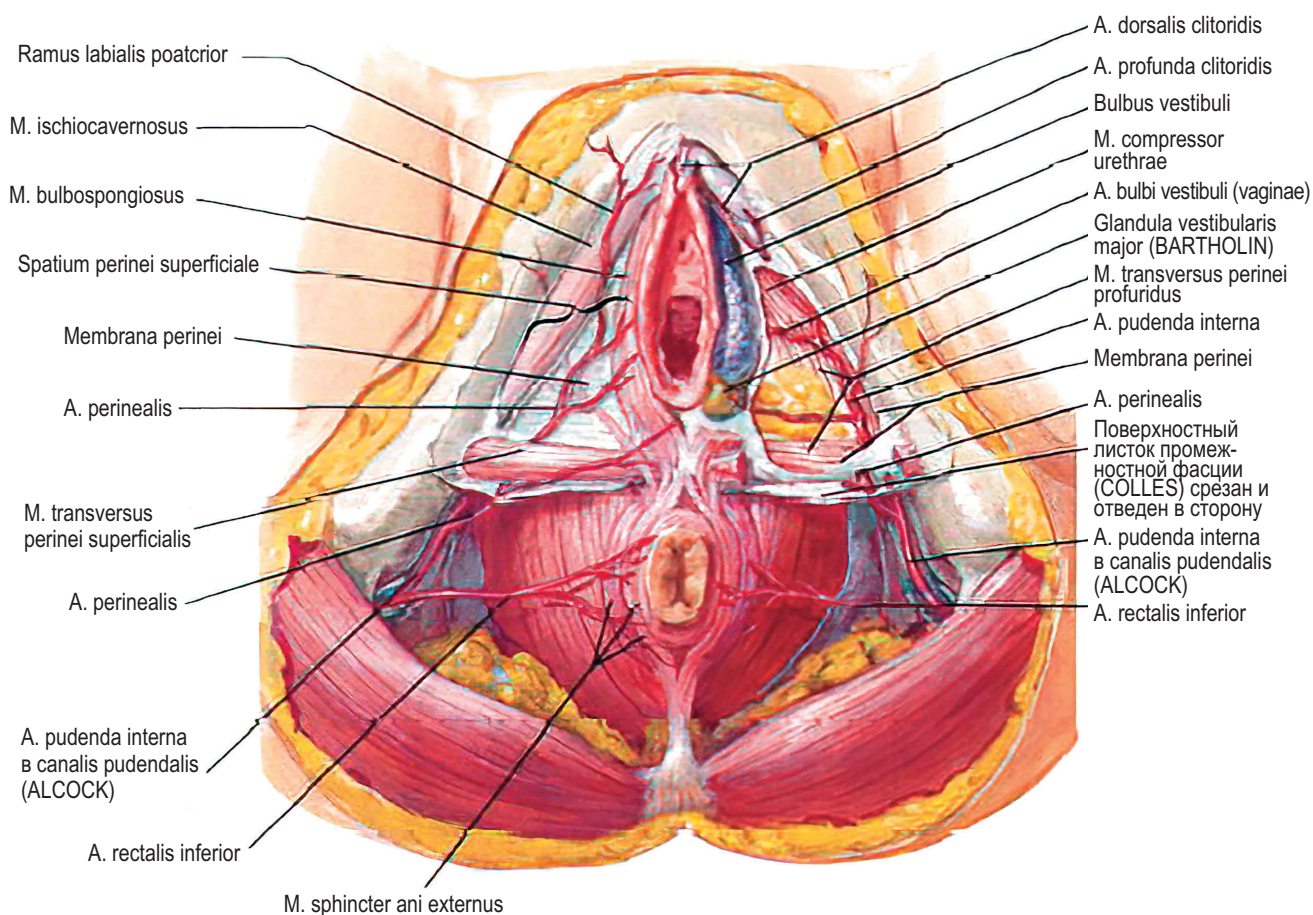


Рис. 2. Кровоснабжение женской промежности (по [17])

ложась на латеральную стенку седалищно-анальной ямки (рис. 2).

A. pudenda interna отдает нижние прямокишечные артерии (aa. rectalis inferiores) от одной до трех, которые, пронизывая клетчатку fossa ischioanalis в поперечном направлении, идут к мускулатуре анального канала и коже anus.

У нижнего края мочеполовой области a. pudenda interna делится на две конечные ветви — промежностную артерию (a. perinealis) и дорсальную артерию клитора (a. dorsalis clitoridis) у женщин, соответственно дорсальную артерию полового члена (a. dorsalis penis) у мужчин. Первая ветвь (a. perinealis) идет поверх глубокой поперечной мышцы промежности, питая ее, отдает веточки к m. sphincter ani externus, а направляясь вперед, кровоснабжает mm. bulbospongiosus, ischiocavernosus, transversus perinei superficialis и посылает длинные ветви — rr. scrotales posteriores к задней части мошонки и к septum scroti у мужчин, у женщин — rr. labiales posteriores к задним участкам больших половых губ.

Вторая ветвь a. dorsalis clitoridis (penis) отдает конечные ветви в пределах мочеполовой области, ниже поперечных мышц промежности. По пути следования она кровоснабжает

m. sphincter urethrae externus своей ветвью a. urethralis, идущей к мочеиспускательному каналу и m. bulbospongiosus через a. bulbi vestibuli (a. bulbi penis) – к луковице преддверия у женщин, к луковице полового члена у мужчин (рис. 3).

Учитывая особенности топографии и ветвления a. pudenda interna и ее спутников — v. pudenda interna и n. pudendus (см. ниже) — необходимо помнить, что разрезы для оттока гноя при часто встречающихся парапроктитах надлежит производить примерно по середине расстояния между anus и tuber ischiadicum, ибо: а) при разрезе близ седалищного бугра можно поранить проходящие здесь сосуды и нервы: n. pudendus и vasa pudenda interna или их ветви [9]; б) при разрезе около прямой кишки возможно повреждение ее сфинктеров или медиального края m. levator ani, вследствие чего может быть занесена инфекция в средний этаж полости таза [23, 27].

Следует обратить внимание на следующий факт: конечные ветви нижних прямокишечных артерий анастомозируют не только между собой, но и со средними прямокишечными артериями — ветвями внутренних подвздошных артерий, а также со средней крестцовой артерией, отходящей от аорты и идущей вдоль места слияния мышц, поднимающих задний

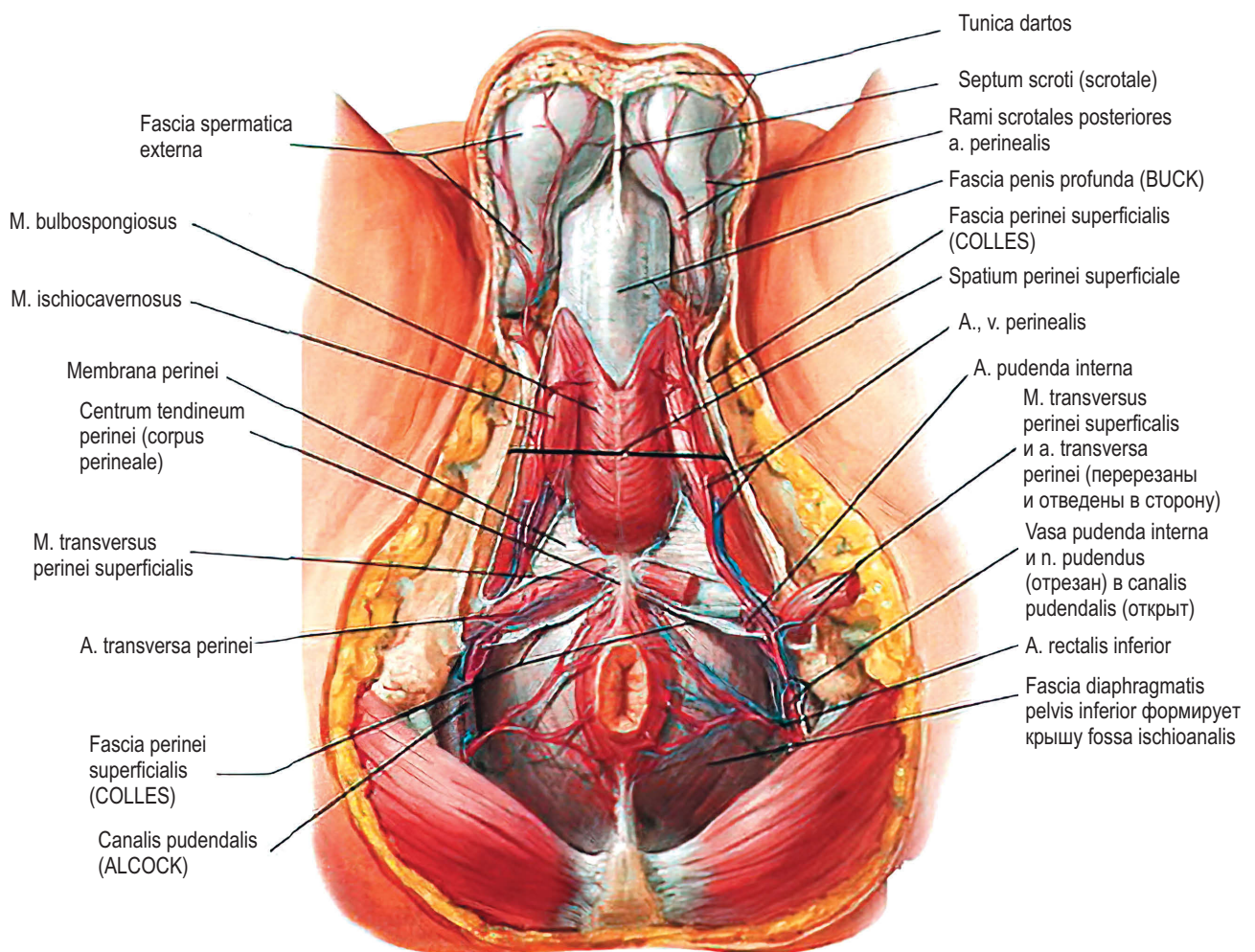


Рис. 3. Кровоснабжение мужской промежности (по [17])

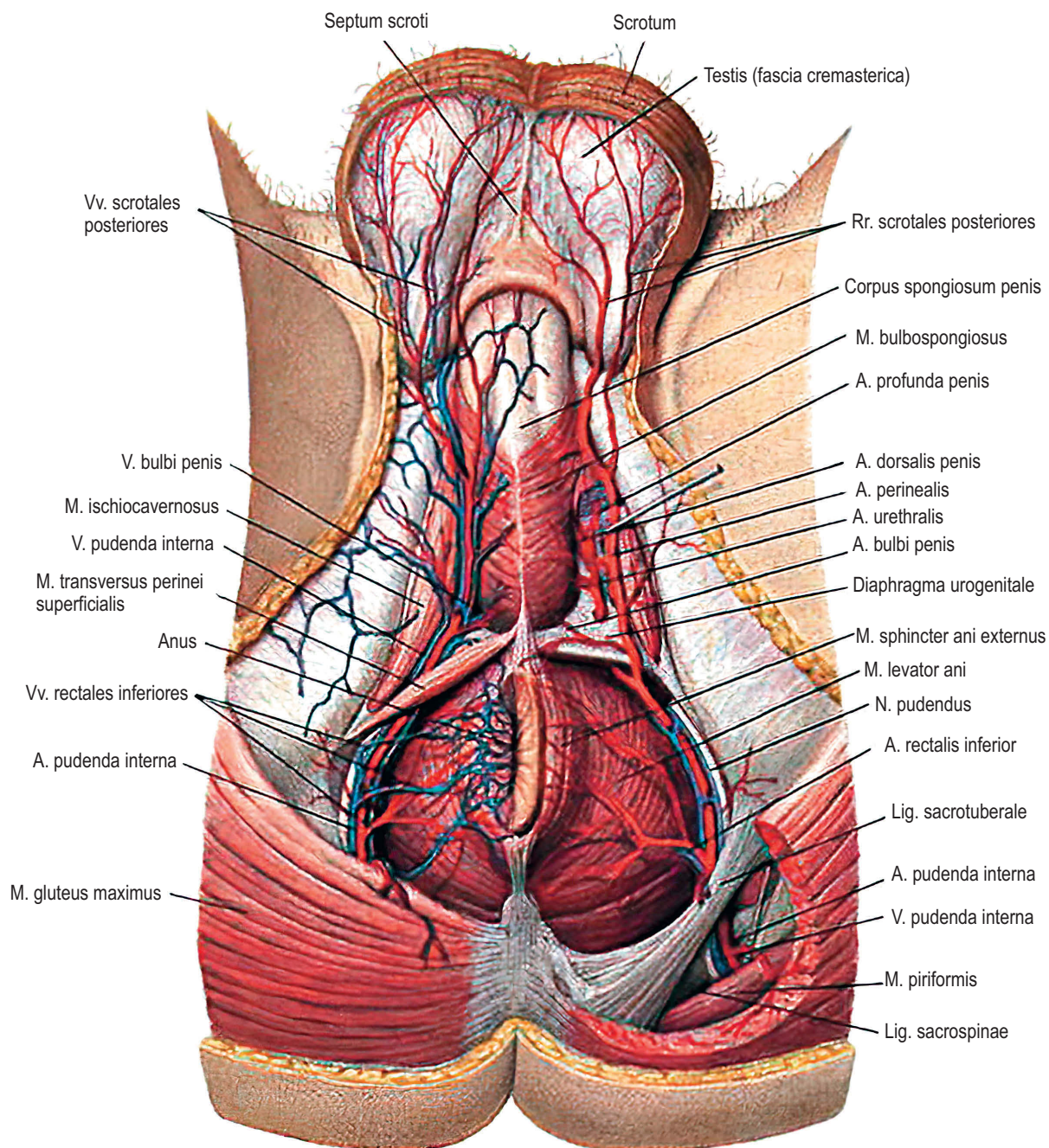


Рис. 4. Вены мужской промежности, вид снизу (большая ягодичная мышца слева частично удалена; мошонка оттянута) (по [25])

проход. Эти артерии в кровоснабжении дистальной части прямой кишки, анального канала и мышц тазового дна менее значимы, чем нижние прямокишечные, однако повреждение их может вызвать обильное кровотечение.

Венозный отток от анатомических структур промежности осуществляется через вены, проходящие параллельно соименным артериальным сосудам (рис. 4).

Исходным сосудистым образованием, из которого формируются вены анальной области, является прямокишечное венозное сплетение (*plexus venosus rectalis*). В нем по то-

пографическому принципу выделяют подкожное, наружное (подфасциальное) и внутреннее (подслизистое) сплетения [20]. Последнее расположено в *tunica submucosa recti* и в *subcutis* у заднепроходного отверстия и представляет ряд венозных узелков в виде кольца. Отводящие вены этого сплетения прободают мышечную оболочку кишки и сливаются с венами наружного сплетения. Из венозных сплетений прямой кишки кровь отводится тремя путями: 1) от верхнего отдела — через непарную верхнюю прямокишечную вену (*v. rectalis superior*) в нижнюю брыжеечную вену и вливается

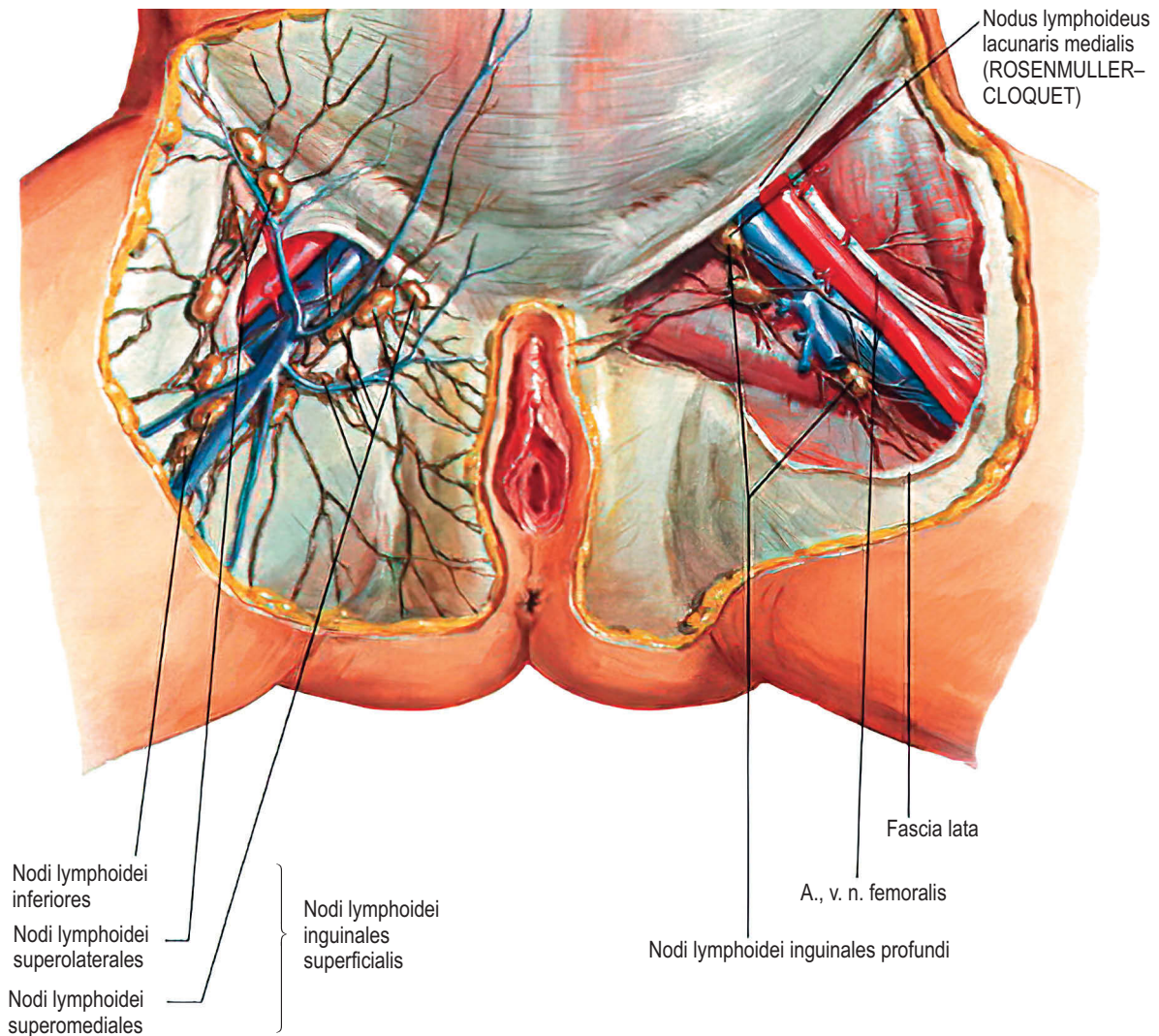


Рис. 5. Лимфатические сосуды и лимфатические узлы промежности (по [17])

в воротную вену (*v. porta*); 2) от среднего отдела — в парные средние прямокишечные вены (*vv. rectales mediae*), затем во внутренние подвздошные вены из системы нижней полый вены (*v. cava inferior*); 3) от нижнего отдела кишки и кожи заднепроходного отверстия — по парным нижним прямокишечным венам (*vv. rectales inferiores*) кровь оттекает во внутреннюю половую вену (*v. pudenda interna*), которая относится к системе нижней полый вены. Таким образом, системы нижней полый и воротной вен сообщаются посредством формирующегося нижнего порто-кавального анастомоза. Приведенные данные доказывают очевидность свободного соединения между главными венами, дренирующими образования анальной области и всех отделов прямой кишки.

Лимфоотток осуществляется по лимфатическим сосудам анальной и мочеполовой области преимущественно в паховые поверхностные лимфатические узлы (*nodi lymphoidei inguinales superficialis*) и узлы, расположенные около внутренних подвздошных сосудов (*nodi iliaci interni*) (рис. 5). Ре-

гионарными лимфатическими узлами для анальной области также являются аноректальные (*nodi lymphoidei anorectales*) и нижние ягодичные (*nodi gluteales inferiores*) узлы. Лимфатические сосуды промежности широко анастомозируют на различных уровнях.

ИННЕРВАЦИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРОМЕЖНОСТИ

В связи с происхождением мышц промежности в онтогенезе человека их иннервация имеет анатомические особенности, представляющие клинический интерес.

Наружный сфинктер заднего прохода (*m. sphincter ani externus*): мотонейроны, регулирующие функцию этой мышцы, расположены в передних рогах серого вещества спинного мозга на уровне крестцовых сегментов S_{I-IV} . Аксоны этих нейронов в составе полового нерва (*n. pudendus*) проходят под *m. piriformis* через большое седалищное отверстие к зад-

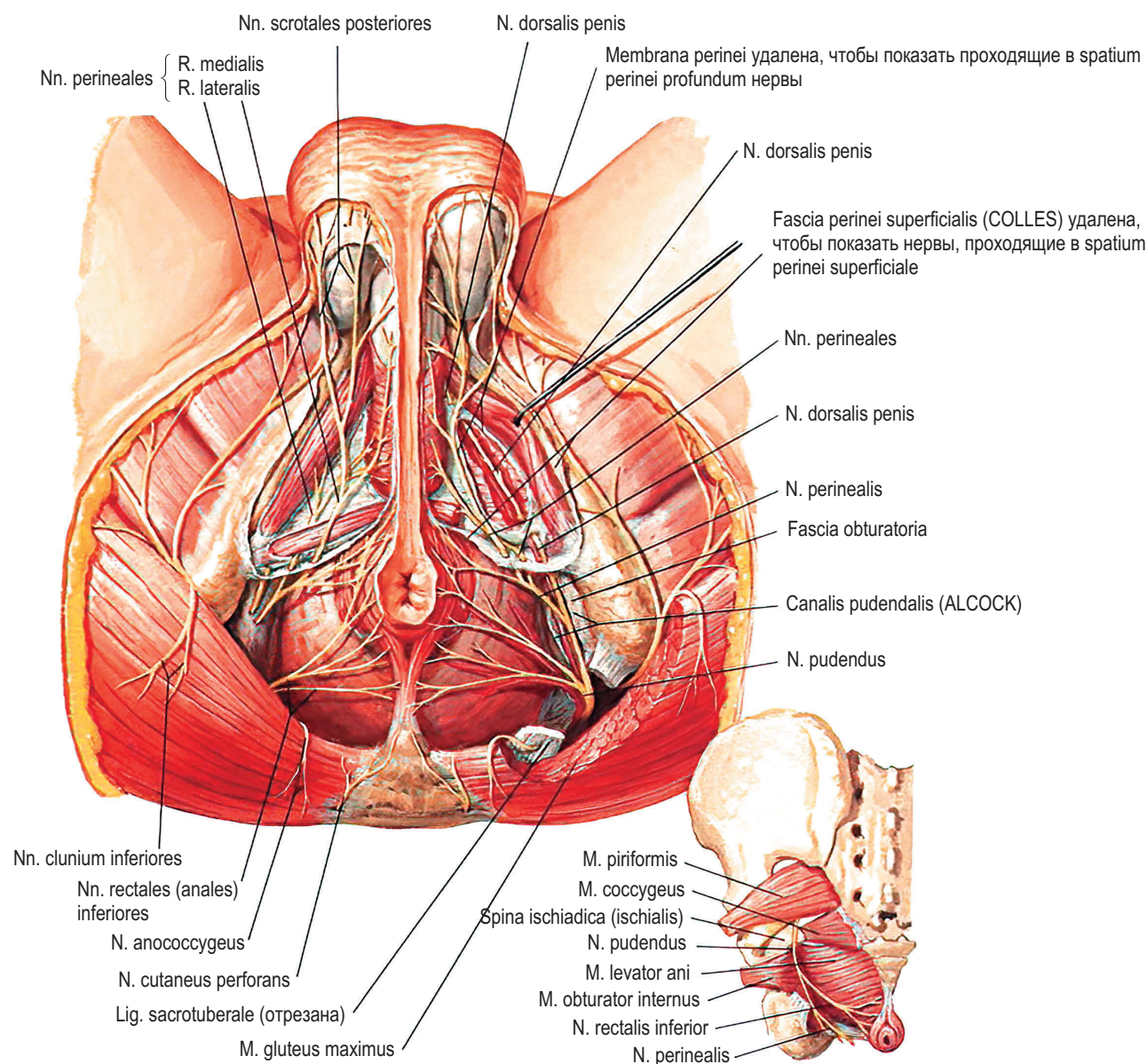


Рис. 6. Иннервация мужской промежности (по [17])

ней поверхности седалищной ости и через малое седалищное отверстие входят в fossa ischioanal. В клетчатке седалищно-анальной ямки они продолжают путь в составе первых ветвей, отходящих от полового нерва — нижних прямокишечных нервов (nn. rectales inferiores), а также в составе его перинеальных ветвей (nn. perineales), и подходят к поперечноисчерченным мышцам наружного сфинктера заднего прохода.

Глубокие мышцы тазовой диафрагмы (m. levator ani et m. coccygeus): мотонейроны, регулирующие функцию этих мышц, расположены в передних рогах серого вещества спинного мозга на уровне крестцовых сегментов S_1 – S_{IV} . Аксоны этих мотонейронов идут в составе собственных мышечных ветвей крестцового сплетения (rr. m. levatoris ani et m. coccygeus) к соответствующим мышцам. Глубокие мышцы тазовой диафрагмы иннервируются также аксонами мотонейронов S_5

и S_6 сегментов, приходящими к мышцам в составе заднепронходно-копчиковых нервов (nn. apococcygei), которые являются ветвями копчикового сплетения (pl. coccygeus).

Сокращение m. sphincter ani externus и m. levator ani синхронно с работой симпатической нервной системы, которая тормозит перистальтику и суживает внутренний сфинктер заднего прохода (m. sphincter ani internus), представленный утолщением кругового слоя гладкой мускулатуры прямой кишки, приводит к анальному удержанию. Таким образом, анальное удержание не может быть нарушено вследствие повреждения или заболевания только полового нерва [15, 28]. Расслабление m. sphincter ani externus и m. levator ani синхронно с действием парасимпатической нервной системы, которая усиливает перистальтику и открывает внутренний сфинктер заднего прохода, приводит к акту дефекации.

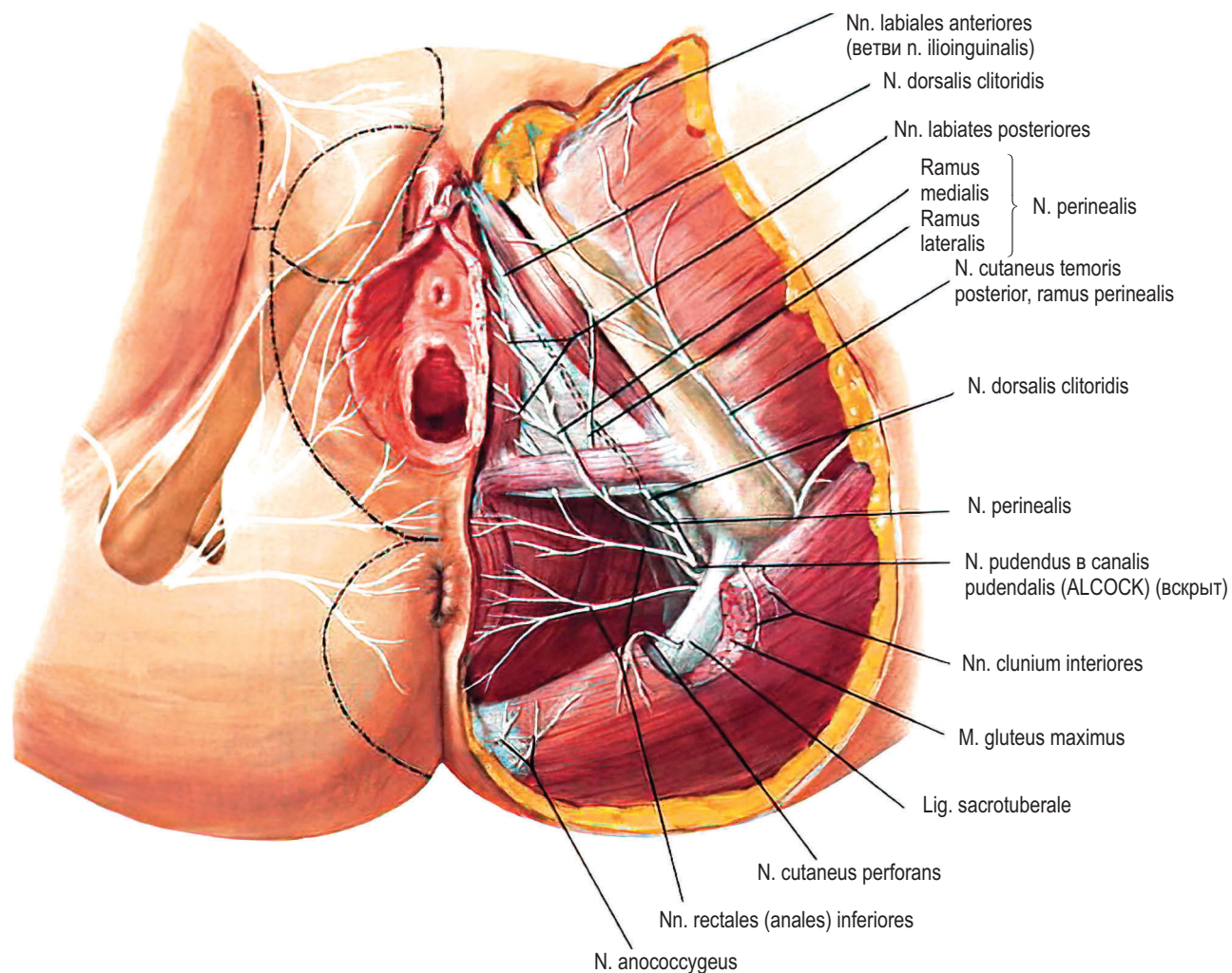


Рис. 7. Иннервация женской промежности (по [17])

Мышцы поверхностного слоя мочеполовой области: *mm. bulbospongiosus, ischiocavernosus, transversus perinei superficialis* иннервируются *nn. perineales*, часть волокон этих нервов подойдут и к *m. transversus perinei profundus*.

Мышцы глубокого слоя мочеполовой области: *mm. transversus perinei profundus, sphincter urethrae externum* получают иннервацию от *n. dorsalis penis (n. clitoridis)*, конечной ветви *n. pudendus* [32] (рис. 6).

Афферентные нервные волокна, обеспечивающие общую чувствительность (температура, боль, осязание, давление) кожи и мышечно-фасциальных образований промежности, представляют собой периферические отростки псевдоунополярных нейронов крестцовых и копчиковых чувствительных узлов спинномозговых нервов, идущие от рецепторов этих образований к чувствительным центрам в составе промежностных (*nn. perineales*) и нижних заднепроходных нервов (*nn. anales inferiores*).

Кожа анальной области дополнительно иннервируется промежностными ветвями (*rr. perineales*), отходящими от заднего кожного нерва бедра (*n. cutaneus femoris poste-*

rior) — длинной ветви крестцового сплетения и заднепроходно-копчикового нерва (*n. anococcygeus*) из копчикового сплетения (рис. 7).

РАЗВИТИЕ ПРОМЕЖНОСТИ В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

В онтогенезе человека промежность развивается одновременно с развитием заднепроходного отверстия, мочевой и половой систем.

На 4–5-й неделе гестации конечный отдел первичной кишки представляет собой воронкообразное расширение, называемое клоакой (*cloaca*). Полость клоаки отделяется от внешней среды клоачной мембраной (*membrana cloacalis*), состоящей из двух слоев: наружного (эктодермального) и внутреннего (энтодермального) [4]. В переднюю часть клоаки открывается выводной проток аллантаоиса (*urachus*).

На 5–9-й неделе гестации происходит последовательное изменение в развитии клоаки. Клоачная мембрана, образующая вентральную стенку клоаки, смещается каудально в область будущей промежности. На участке между протоком

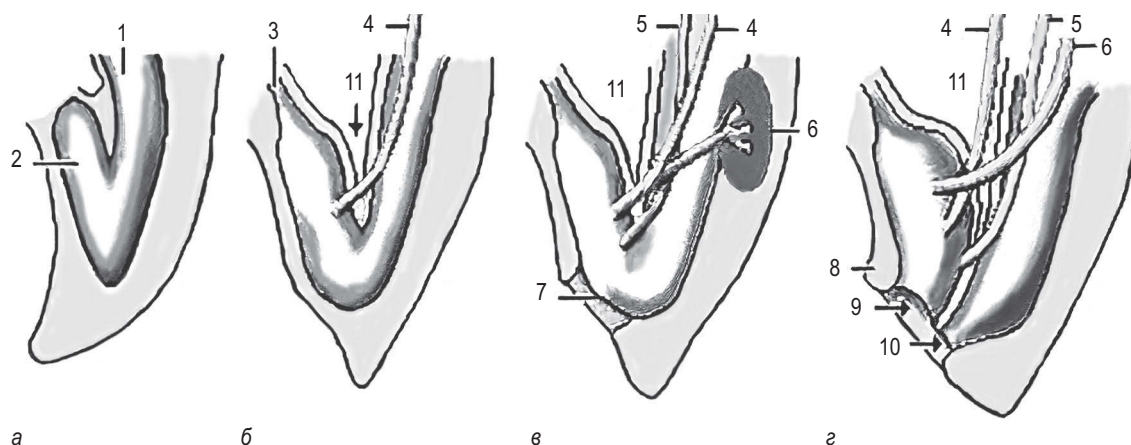


Рис. 8. Развитие промежности. Сагиттальный разрез эмбриона (а — 2-я неделя внутриутробной жизни; б — 3-я неделя; в — 5-я неделя; г — 7-я неделя). 1 — первичная кишка; 2 — аллантаис; 3 — *urochord*; 4 — вольфов проток; 5 — мюллеров проток; 6 — метанефрос и мочеточник; 7 — клоакальная мембрана; 8 — половой бугорок; 9 — мочеполовой синус; 10 — прямокишечный синус; 11 — полость брюшины, *excavatio rectovesicalis*

аллантаиса и первичной кишкой (рис. 8) клоака делится во фронтальной плоскости перегородкой (*septum urorectale*) на переднюю часть — мочеполовой синус (*sinus urogenitalis*) и заднюю часть — прямокишечный синус (*sinus anorectalis*).

Клоакальная мембрана этой перегородкой (*septum urorectale*) также делится на мочеполовую (*membrana urogenitalis*) и заднепроходную (*membrana analis*) мембраны; участок ткани, который разделяет *sinus urogenitalis* и *sinus anorectalis*, представляет собой зачаток промежности. В дальнейшем из переднего отдела клоаки — мочеполового синуса — развиваются мочевые и наружные половые органы, а из заднего — аноректального синуса — прямая кишка.

В эктодерме в окружности клоачной перепонки образуется ямка (*proctodeum*). В задней (анальной) части ямки ее края втягиваются внутрь и соединяются со встречным выпячиванием клоаки, после чего наступает прорыв заднепроходной части клоачной мембраны и происходит соединение развивающихся прямой кишки и анального канала.

Края передней части эктодермальной ямки, втягиваясь внутрь, соединяются с выпячиванием мочеполовой части клоаки, после чего наступает прорыв и соединяются дистальные отделы мочеполового канала и влагалища с их проксимальными частями, развивающимися из других зародышевых образований.

Вокруг образовавшихся отверстий в толще анальной и мочеполовой мембран из вросшей в них мезодермы образуются поперечнополосатые мышечные волокна. Из этих волокон формируются сфинктеры *m. sphincter ani externus* и *sphincter urogenitalis* (зачаток мышц мочеполовой области) как производные *m. sphincter cloacae*. Затем развиваются поперечнополосатые мышцы глубокого слоя анальной области из миотомов каудальных сомитов. Таким образом, мышцы мочеполовой области и наружный сфинктер заднего прохода развиваются из мезенхимальных масс клоачного сфинктера; мышцы тазового дна — *m. levator ani* et *m. coccygeus* — раз-

виваются из крестцовых миотомов [21, 30], что и определяет их иннервацию.

При задержке развития на каком-либо этапе эмбриогенеза формируются различные (индивидуальные или сочетанные) пороки развития прямой кишки, мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, влагалища и промежности [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн А.С., Ривкин В.Л., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. М.: Медпрактика; 2001.
2. Бурак Г.Г., Ким Т.И., Буянов И.В. Клетчатка анальной области малого таза (анатомо-функциональные и клинические аспекты преподавания). Сб. статей научно-практической конференции. Гродно: ГрГМУ; 2017: 18–21.
3. Буянова С.Н. Клиника, диагностика, хирургическая тактика и профилактика генитальных свищей. Дис. док. мед. наук. М.; 1990.
4. Валькович Э.И., Суворова Л.В. Гистология плодов и детей. СПб.: Медицина; 1992.
5. Васильченко О.Н. Повреждение промежности и сфинктера прямой кишки в родах (клиника, диагностика, лечение и профилактика). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
6. Вуд Б.А., Берлей Д.Е., Мелло А.Д., Генри М.М., Свотш М. ред. Колопроктология и тазовое дно: Патопфизиология и лечение: пер. с англ. М.: Медицина; 1988.
7. Жордания И.Ф. Учебник акушерства. М.: Медгиз; 1964.
8. Карелина Н., Ким Т. Перинеология. Анатомия промежности. Мышцы и фасции (лекция). *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(3): 44–58.
9. Клиффорд Р. Уиллис. Атлас тазовой хирургии. М.: Мед. лит.; 1999.
10. Кованов В.В. Аникина Т.И. Хирургическая анатомия фасций и клетчаточных пространств человека. М.: Медгиз; 1961.
11. Колесников Л.Л. Международная анатомическая терминология. М.: Медицина; 2003.

12. Кулаков В.И., Чернуха Е.А. Несостоятельность сфинктера прямой кишки после родов. *Акушерство и гинекология*. 2000; 1: 11–4.
13. Кузин М.И., Коспochenok Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина; 1990.
14. Куликовский В.Ф., Олейник Н.В. Тазовый пролапс у женщин. М.: ГЭОТАР; 2008.
15. Куликовский В.Ф., Олейник Н.В., Сторожиллов Д.А., Наумов А.В. Особенности восстановления функции анального держания. *Колопроктология*. 2015; 51(1) (приложение): 27.
16. Лёнюшкин А.И., Чуплак И.И. Сочетанные аноректальные и урогенитальные аномалии у детей. *Детский доктор*. 2001; 3: 44–8.
17. Неттер Ф., Колесников Л.Л. ред. Атлас анатомии человека: пер. с англ. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
18. Отт Д.О. Мероприятия профилактического сохранения функции промежности. *Гинекология и акушерство*. 1982; 2: 115–7.
19. Пересада О.А., Барсуков А. Н., Куликов А.А., Одицова Н.А., Шереметьева Л.З. Проблема опущения тазовых органов у женщин: современные возможности профилактики в родах. *Медицинские новости*. 2010; 10: 35–40.
20. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. изд. 11-е. СПб.: Гиппократ; 2000.
21. Пэттен Б. М. Эмбриология человека. пер. с англ. М.: Медгиз; 1959.
22. Радзинский В.Е., ред. Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.: Медицинское информационное агентство; 2006.
23. Сазон-Ярошевич А.Ю. Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. Л.: Медицина; 1964.
24. Саламов К.Н., Дульцев Ю.В. Аноректальные аномалии у взрослых. М.: Медицина; 1998.
25. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека. 7 изд., переработ. М.: Новая волна; 2010: 3.
26. Уварова А. Клетчаточные пространства малого таза женщины. *FORCIPE*. СПб.: СПбГПМУ. 2019; 2 (материалы конференции): 204–5.
27. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая и оперативная колопроктология. М.: Медицина; 1994.
28. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Джанаев Ю.А., Бирюков О.М., Мудров А.А., Краснополская И.В. Особенности клинической картины и характер нейрофункциональных нарушений у больных ректоцеле. *Колопроктология*. 2012; 42(4): 27–32.
29. DeLancey J.O. Anatomy and biomechanics of genital prolapsed. *Clin. Obstet. Gynaec.* 1993; 36(4): 897–909.
30. Moore K.L. The developing human. *Clinical oriented embryology*. Philadelphia/London/Toronto/Monreal/Sydney/Tokyo: W.B.Saunders com.; 1988.
31. Roberts W.H., Habenicht J., Krishinger G. The Pelvic and Perineal Fasciae and their Neural and Vascular Relationships. *Anat. Rec.* 1954; 149: 707–20.
32. Smith A.R., Hosker G.L., Warrell D.W. The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 1989; 96(1): 29–32.

REFERENCES

1. Bronshtein A.S., Rivkin V.L., Fain S.N. *Rukovodstvo po koloproktologii [Coloproctology Manual]*. Moscow: Medpraktika Publ.; 2001. (In Russian).
2. Burak G.G., Kim T.I., Buyanov I.V. Kletchatka anal'noi oblasti malogo taza (anatomy-funktsional'nye i klinicheskie aspekty prepodavaniya) [Anal region adipose tissue in lesser pelvis (anatomical, functional and clinical aspects of teaching)]. *Sb. Statei nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Grodno: GrGMU Publ.; 2017: 18–21. (In Russian).
3. Buyanova S.N. *Klinika, diagnostika, khirurgicheskaya taktika i profilaktika genital'nykh svishchei*. [Clinic, diagnosis, surgical tactics and prevention of genital fistulas]. *Dis. dok. med. nauk*. Moscow; 1990. (In Russian).
4. Val'kovich E.I., Suvorova L.V. *Gistologiya plodov i detei [The Histology of fetuses and children]*. Saint-Petersburg: Meditsina Publ.; 1992. (In Russian).
5. Vasil'chenko O.N. *Povrezhdenie promezhnosti i sfinktera pryamoi kishki v rodakh (klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika)*. [Perineal and rectal sphincter damage during childbirth (clinic, diagnosis, treatment and prevention)]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Moscow; 2003. (In Russian)
6. Vud B.A., Berlei D.E., Mello A.D., Genri M.M. M. Svosh (eds.). *Koloproktologiya i tazovoe dno: Patofiziologiya i lechenie [Coloproctology and pelvic floor: Pathophysiology and treatment]*: Moscow: Meditsina Publ.; 1998. (In Russian).
7. Zhordania I.F. *Uchebnik akusherstva [Obstetrics Textbook]*. Moscow: Medgiz Publ.; 1964. (In Russian).
8. Karelina, N., Kim, T. *Perineologiya. Anatomiya promezhnosti. Myshcy i fascii (lekciya) [Perineology. Anatomy of the perineum. Muscles and fascia (lecture)]*. *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(3): 44–58. (In Russian).
9. Klifford R. Uiliss. *Atlas tazovoi khirurgii [Atlas of pelvic surgery]*. Moscow: Med.lit. Publ.; 1999. (In Russian)/
10. Kovanov V.V., Anikina T.I. *Khirurgicheskaya anatomiya fastsii i kletchatochnykh prostranstv cheloveka [Surgical human anatomy of the fascia and fat cellular spaces]*. Moscow: Medgiz Publ.; 1961. (In Russian).
11. Kolesnikov L.L. *Mezhdunarodnaya anatomicheskaya terminologiya [International anatomical terminology]*. Moscow: Meditsina Publ.; 2003. (In Russians).
12. Kulakov V.I., Chernukha E.A. *Nesostoyatel'nost' sfinktera pryamoi kishki posle rodov [Rectal sphincter failure after childbirth]*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2000; 1: 11–4. (In Russian).
13. Kuzin M.I., Kospochenok B.M. *Rany i ranevaya infektsiya [Wounds and wound infection]*. Moscow: Meditsina Publ.; 1990. (In Russian).
14. Kulikovskii V.F., Oleinik N.V. *Tazovyi prolaps u zhenshchin [Pelvic prolapse in women.]*. Moscow: GEOTAR Publ.; 2008. (In Russian).
15. Kulikovskii V.F., Oleinik N.V., Storozhilov D.A., Naumov A.V. *Osobennosti vosstanovleniya funktsii anal'nogo derzhaniya [Features of the function of anal retention restoring]*. *Koloproktologiya*. 2015; 51(1) (prilozhenie): 27. (In Russian).

16. Lenyushkin A.I., Chuplak I.I. Sochetannye anorektal'nye i urogenital'nye anomalii u detei [Combined anorectal and urogenital abnormalities in children]. *Detskii doctor*. 2001; 3: 44–8. (In Russian).
17. Netter F. Atlas anatomii cheloveka [Human anatomy atlas]: 6-e izd. Kolesnikov L.L. (eds). Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. (In Russian).
18. Ott D.O. Meropriyatiya profilakticheskogo sokhraneniya funktsii promezhnosti [Measures for preventive maintenance of perineal function]. *Ginekologiya i akusherstvo*. 1982; 2: 115–7. (In Russian).
19. Peresada O.A., Barsukov A.N., Kulikov A.A., Odintsova N.A., Sheremet'eva L.Z. Problema opushcheniya tazovykh organov u zhenshchin: sovremennye vozmozhnosti profilaktiki v rodakh [The problem of pelvic organ prolapse in women: modern possibilities of prevention during childbirth]. *Meditzinskie novosti*. 2010; 10: 35–40. (In Russian).
20. Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I. Anatomiya cheloveka. [Human anatomy]: izd. 11-e Saint-Petersburg: Gippokrat Publ.; 2000. (In Russian).
21. Petten B. M. Embriologiya cheloveka [Human Embriology]. Schmidt G. A. (eds.) Moscow: Medgiz Publ.; 1959. (In Russian).
22. Radzinskii V.E. (eds.). Perineologiya: bolezni zhenskoj promezhnosti v akushersko-ginekologicheskikh, seksologicheskikh, urologicheskikh, proktologicheskikh aspektakh [Perineology: Diseases of the female perineum in obstetric-gynecological, sexological, urological, proctological aspects: textbook]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ.; 2006. (In Russian).
23. Sazon-Yaroshevich A.Yu. Anatomico-klinicheskie obosnovaniya khirurgicheskikh dostupov k vnutrennim organam [Anatomical and clinical rationale of surgical access to internal organs]. Leningrad: Meditsina Publ.; 1964. (In Russian).
24. Salamov K.N., Dul'tsev Yu.V. Anorektal'nye anomalii u vzroslykh [Anorectal abnormalities in adults]. Moscow: Meditsina Publ.; 1998. (In Russian).
25. Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R., Sinel'nikov A.Ya. Atlas anatomii cheloveka [Human anatomy atlas]. 7 ed. Moscow: Novaya volna; 2010: 3. (In Russian).
26. Uvarova A. Kletchatochnye prostranstva malogo taza zhenshchiny [Cellular spaces of the small pelvis of a woman]. *FORCIPE*. St. Petersburg: SPbGPMU Publ. 2019; 2 (materialy konferencii): 204–5. (In Russian).
27. Fedorov V.D., Vorob'ev G.I., Rivkin V.L. Klinicheskaya i operativnaya koloproktologiya [Clinical and operative Coloproctology]. Moscow: Meditsina Publ.; 1994. (In Russian).
28. Shelygin Yu. A., Titov A.Yu., Dzhanayev Yu.A., Biryukov O.M., Mudrov A.A., Krasnopol'skaya I.V. Osobennosti klinicheskoi kartiny i kharakter neirofunktsional'nykh narushenii u bol'nykh rektotsele [Features of the clinic and the nature of neurofunctional disorders in patients with rectocele.]. *Koloproktologiya*. 2012; 42 (4): 27–32. (In Russian).
29. DeLancey J. O. Anatomy and biomechanics of genital prolapsed. *Clin. Obstet. Gynaec.* 1993; 36(4): 897–909.
30. Moore K.L. The developing human. Clinical oriented embryology. Philadelphia/London/Toronto/Monreal/Sydney/Tokyo: W.B. Saunders com., 1988.
31. Roberts W. H., Habenicht J., Krisingner G. The Pelvic and Perineal Fasciae and their Neural and Vascular Relationships. *Anat. Rec.* 1954; 149: 707–20.
32. Smith A. R., Hosker G. L., Warrell D. W. The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 1989; 96(1): 29–32.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделе «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется только через онлайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://gpma.ru/science/pediatr/> с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: scrcenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочны размер статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать

НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.
Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных инфор-

мационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможно публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо представить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что

в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо [34].»)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechii [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechii: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслитерированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

REFERENCES

1. Kofiad I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Medical Visualization» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research.

