

# FORCIPE

2020 • Volume 3 • # 4

Scientific and practical journal for students and young scientists



“

Среди множества факторов, влияющих на формирование и дальнейший рост развивающегося организма в пренатальный период, все более очевидной становится роль эндокринной системы.

Нейроэндокринная регуляция материнского организма в гравидарный период действительно определяет оптимальные или критические условия для будущего поколения

”

# FORCIPE

2020, VOLUME 3, N 4 Scientific and practical journal for students and young scientists

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

**Георгий Отарович Багатурия** — д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

### Ответственный секретарь

**Л.Ю. Артюх** — ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

### Члены редколлегии

**Д.О. Иванов** — д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**В.И. Орел** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Р.А. Насыров** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Е.Н. Имянитов** — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Н.Р. Карелина** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**В.К. Юрьев** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**А.А. Миронов** — д-р мед. наук, профессор, Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК (Милан, Италия)

**С.В. Ключкова** — д-р мед. наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва)

**А.В. Гостимский** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

## EDITORIAL BOARD

### Head Editor

**Georgiy O. Bagaturija** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

### Executive secretary

**L.Yu. Artyukh** — State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

### Members of the Editorial Board

**D.O. Ivanov** — Prof., MD, PhD (medicine), Rector St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.I. Oryol** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**R.A. Nasyrov** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**E.N. Imyaninov** — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**N.R. Karelina** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.K. Yuryev** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.A. Mironov** — Prof., PhD (biology), FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation (Milan, Italy).

**S.V. Klochkova** — Prof., MD, PhD (medicine), RUDN University (Moscow, Russia).

**A.V. Gostimskiy** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**Рецензируемый научно-практический журнал для студентов и молодых ученых FORCIPE**

**Основан в 2018 году в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2658-4174**

**eISSN 2658-4182**

### Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

### Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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 № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 г.

**Проект-макет:** Титова Л. А.

**Распространяется по подписке.**

*Электронная версия* — <http://elibrary.ru>

**Издатель, учредитель:**

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»

**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: [sovetsno.gpmu@gmail.com](mailto:sovetsno.gpmu@gmail.com)

**Статьи просьба направлять по адресу:** [sovetsno.gpmu@gmail.com](mailto:sovetsno.gpmu@gmail.com)

### Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: [sovetsno.gpmu@gmail.com](mailto:sovetsno.gpmu@gmail.com).

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

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

Заказ 510. Подписано в печать 25.12.2020.

*В оформлении обложки использован фрагмент репродукции картины С. Бирман «В круге света»*

**Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «FORCIPE» обязательна.**

2020, ТОМ 3, № 4

Научно-практический журнал для студентов и молодых ученых

**Ю.А. Спесивцев** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Т.Л. Пирцхалава** — д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Н.Д. Савенкова** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**С.В. Яйцев** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск).

**З.А. Афанасьева** — д-р мед. наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия (Казань).

**А.И. Макаров** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск)

**И.В. Заднипрный** — д-р мед. наук, профессор, Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского (Симферополь)

**Т.К. Харатишвили** — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

**М.О. Ревнова** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**А.М. Мудунов** — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

**В.А. Соболевский** — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

**В.В. Рязанов** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Д.И. Василевский** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург).

**В.В. Бржеский** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**П.В. Павлов** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Л.М. Краснов** — д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург).

**А.В. Подкаменев** — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Yu.A. Spesivtsev** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**T.L. Pirtxalava** — Prof., MD, PhD (medicine), A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia).

**N.D. Savenkova** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**S.V. Yajcev** — Prof., MD, PhD (medicine), South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

**Z.A. Afanasyeva** — Prof., MD, PhD (medicine), Kazan State medical Academy (Kazan, Russia)

**A.I. Makarov** — Prof., MD, PhD (medicine), Northern State Medical University (Arkhangelsk)

**V.I. Zadnipyany** — Prof., MD, PhD (medicine), S.I. Georgievsky Crimean State Medical University (Simferopol, Russia)

**T.K. Kharatishvili** — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research CENTER (Moscow)

**M.O. Revnova** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.M. Mudunov** — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research CENTER (Moscow)

**V.A. Sobolevsky** — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research CENTER (Moscow)

**V.V. Ryazanov** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

#### EDITORIAL COUNCIL

**D.I. Vasilevsky** — Prof., MD, PhD (medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.V. Brzhesky** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**P.V. Pavlov** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**L.M. Krasnov** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg University (Saint Petersburg, Russia).

**A.V. Podkamenev** — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

# CONTENT

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL PAPERS

- Р. Т. Сулайманова, Р. М. Хайруллин,  
С. Ю. Злобина, А. С. Выродов,  
Л. И. Сулайманова, С. Р. Хасанова*  
Трансгенерационный эффект пренатального  
действия синестрола на морфофункциональную  
характеристику яичников потомства  
лабораторных мышей ..... 5

- В. Л. Янин, Г. С. Соловьев, Т. Н. Углева,  
Т. Р. Биктимиров, С. Н. Петухова,  
Е. Д. Хадиева, М. О. Виколюв,  
Я. С. Виколюва, Н. А. Сазонова,  
О. М. Бондаренко*  
Морфометрическая характеристика  
нефроногенеза в почках недоношенных детей  
с экстремально низкой массой тела на этапах  
постконцептуального развития ..... 12

- Е. А. Шуркус, В. Э. Шуркус*  
Генез верхнего брыжеечного  
лимфоколлектора ..... 20

- Г. А. Спирина*  
Индивидуальная изменчивость строения  
межжелудочковой перегородки сердца  
человека ..... 26

- С. А. Ульяновская, Д. В. Баженов,  
А. А. Медведева, Н. В. Блинова,  
А. О. Гайдукова, И. О. Благодравова,  
В. М. Калининченко, А. А. Бибикова,  
И. Н. Шабанова*  
Моделирование учебных анатомических  
препаратов с использованием  
самозатвердевающей полимерной глины ..... 31

- Т. А. Цехмистренко, Д. К. Обухов,  
Н. А. Черных*  
Возрастные морфофункциональные изменения  
префронтальной коры большого мозга у детей  
и подростков ..... 35

- R. T. Sulaymanova, R. M. Khayrullin,  
S. Y. Zlobina, A. S. Vyrodov,  
L. I. Sulaymanova, S. R. Khasanova*  
Transgenerational effect of prenatal action  
of synestrol on morphofunctional  
characteristics of ovaries of offspring  
of laboratory mice ..... 5

- V. L. Yanin, G. S. Soloviev, T. N. Ugleva,  
T. R. Biktimirov, S. N. Petukhova,  
E. D. Khadieva, M. O. Vikolov,  
Y. S. Vikolova, N. A. Sazonova,  
O. M. Bondarenko*  
Morphometric characteristic of nephronogenesis  
in the kidney of unmounted children with extremely  
low body weight at the stages of post-conceptual  
development ..... 12

- E. A. Shurkus, V. E. Shurkus*  
Genesis of the superior mesenteric  
lymph collector ..... 20

- G. A. Spirina*  
Individual variability of the structure  
of the interventricular septum of the  
human heart ..... 26

- S. A. Ulyanovskaya, D. V. Bazhenov,  
A. A. Medvedeva, N. V. Blinova,  
A. O. Gaidukova, I. O. Blagonravova,  
V. M. Kalinichenko, A. A. Bibikova,  
I. N. Shabanova*  
Modeling of the teaching anatomical preparations  
with using of self-hardening  
polymer clay ..... 31

- T. A. Tsekhmistrenko, D. K. Obukhov,  
N. A. Chernykh*  
Age-related morphofunctional changes in the  
prefrontal cortex of the brain in children and  
adolescents ..... 35



**ОБЗОРЫ**

*П. А. Иванова, Г. О. Багатурия,  
Д. И. Василевский*

Экспериментальные модели сахарного диабета  
2-го типа с целью последующего моделирования  
бариатрических операций на кроликах породы  
Шиншилла (обзор литературы).....41

**REVIEWS**

*P. A. Ivanova, G. O. Bagaturia,  
D. I. Vasilevsky*

Literature review of experimental models for the  
study of type 2 diabetes mellitus with the aim of  
bariatric surgery modeling on Chinchilla  
rabbits.....41

**ИНФОРМАЦИЯ**

Правила для авторов .....48

**INFORMATION**

Rules for authors .....48

УДК 618.111+615-08+636.028+636.932-002.2-085+615.256.5+57.084.1

## ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕНАТАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ СИНЕСТРОЛА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ ЯИЧНИКОВ ПОТОМСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

© Римма Тагировна Сулайманова<sup>1,2</sup>, Радик Магзинурович Хайруллин<sup>2,3</sup>, Светлана Юрьевна Злобина<sup>2</sup>, Антон Сергеевич Выродов<sup>2</sup>, Луиза Изатуллаевна Сулайманова<sup>4</sup>, Светлана Рашитовна Хасанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет. 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>2</sup>Университет РЕАВИЗ. 198099, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2, лит. А

<sup>3</sup>Медицинский университет РЕАВИЗ. 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

<sup>4</sup>Поликлиника № 52. 117546, Москва, ул. Медынская, д. 7, к. 1

**Контактная информация:** Римма Тагировна Сулайманова — доцент кафедры гистологии. E-mail: rimma2006@bk.ru

**РЕЗЮМЕ:** Научные исследования пренатального влияния эстрогенов свидетельствуют о повышении гормонального фона и формировании морфофункциональных изменений репродуктивных органов у будущего потомства. Цель исследования — изучение трансгенерационного эффекта пренатального действия синестрола на морфофункциональную характеристику яичников потомства лабораторных мышей, с последующим изучением их морфометрических, иммуногистохимических показателей. Экспериментальные животные были поделены на 4 группы. Контрольной группе животных однократно вводили оливковое масло в дозе 0,2 мг/кг внутримышечно, первой экспериментальной группе С25 однократно внутримышечно вводили синестрол в дозе 25 мкг/кг в виде 2% масляного раствора, второй экспериментальной группе С40 однократно внутримышечно вводили синестрол в дозе 40 мкг/кг в виде 2% масляного раствора, третьей экспериментальной группе С50 однократно внутримышечно вводили синестрол в дозе 50 мкг/кг в виде 2% масляного раствора, в стадии развития гестации Е 11.5. При гистологическом исследовании препаратов яичников потомства первой экспериментальной группы С25 мышей отмечается изменение соотношения коркового вещества по отношению к мозговому, уменьшение числа фолликулов по сравнению с контрольной группой. В результате внутримышечного однократного введения синестрола второй экспериментальной группе С40 в яичнике потомства наблюдалось увеличение площадей мозгового и коркового веществ по сравнению с группой контроля. Морфометрический подсчет числа фолликулов яичника демонстрирует уменьшение их количества в отличие от показателей контрольной группы. В третьей экспериментальной группе С50 в яичнике потомства наблюдаются стойкие морфологические изменения в виде увеличения показателей площади коркового и мозгового вещества, значительного увеличения площади желтого тела, снижения количества всех видов фолликулов. Влияние воздействия различных доз синестрола в пренатальный период следует рассматривать как возможные морфофункциональные предикторы нарушений функции репродуктивной системы потомства в целом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синестрол, яичники, лабораторные мыши, пренатальное введение, потомство.

# TRANSGENERATIONAL EFFECT OF PRENATAL ACTION OF SYNESTROL ON MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF OVARIES OF OFFSPRING OF LABORATORY MICE

© Rimma T. Sulaymanova<sup>1,2</sup>, Radik M. Khayrullin<sup>2,3</sup>, Svetlana Y. Zlobina<sup>2</sup>, Anton S. Vyrodov<sup>2</sup>, Luiza I. Sulaymanova<sup>4</sup>, Svetlana R. Khasanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University. 450008, Russia, Ufa, Lenina str., 3

<sup>2</sup>Medical University REAVIZ. 198099, Russia, St. Petersburg, Kalinina str., 8 case 2, letter A

<sup>3</sup>Medical University REAVIZ. 443001, Russia, Samara, Chapayevskaya str., 227

<sup>4</sup>52<sup>nd</sup> Moscow City Polyclinic. 117546, Russia, Moscow, Medynskaya str., 7/1

**Contact information:** Rimma T. Sulaymanova — associate professor of the Department of histology.  
E-mail: rimma2006@bk.ru

**ABSTRACT:** Scientific studies of the prenatal effect of estrogens indicate an increase in the hormonal background and the formation of morphofunctional changes in the reproductive organs of future offspring. The aim of the study was to study the transgenerational effect of prenatal action of synestrol on the morphofunctional characteristics of ovaries of laboratory mice offspring, with subsequent study of their morphometric and immunohistochemical parameters. Experimental animals were divided into 4 groups. Control group animals were injected once of olive oil at a dose of 0.2 mg/kg intramuscularly, the first experimental group C25 intramuscularly injected sinestrol in the dose of 25 µg/kg, in 2% oil solution of sinistrol, the second experimental group C40 intramuscularly injected sinistrol at a dose of 40 mg/kg in 2% oil solution of sinistrol, the third experimental group C50 — a single intramuscular sinistrol at a dose of 50 µg/kg, in 2% oil solution of sinistrol, in the stage of gestation E 11.5. Histological study of ovarian preparations of the offspring of the first experimental group of C25 mice showed a change in the ratio of cortical matter to brain matter, a decrease in the number of follicles compared to the control group. As a result of intramuscular single administration of synestrol to the second experimental group C40, an increase in the areas of the brain and cortical substances in the ovary of the offspring was observed in comparison with the control group. Morphometric calculation of the number of ovarian follicles shows a decrease in their number, in contrast to the indicators of the control group. In the third experimental group C50 in the ovary of the offspring, there is a persistent morphological changes in the increase of the area of cortex and medulla, a significant increase in the area of yellow body, decrease of the number of all types of follicles. The effect of exposure to different doses of synestrol in the prenatal period should be considered as possible morphofunctional predictors of disorders of the reproductive system of offspring as a whole.

**KEY WORDS:** sinestrol, ovaries, laboratory mouse, prenatal introduction, offspring.

## ВВЕДЕНИЕ

Экспериментальные и клинические исследования репродуктивного здоровья являются актуальной проблемой репродуктивной биологии [12]. Среди множества факторов, оказывающих влияние на формирование и дальнейший рост развивающегося организма в пренатальный период, все более очевидной становится роль эндокринной системы. Нейроэндокринная регуляция материнского организма в гравидарный период действительно определяет оптимальные или критические условия для будущего поколения. Речь идет об

онтогенетическом пути реализации пренатальной заложенной программы, модулируемой уровнем стероидных гормонов [4, 7, 10]. Известно, что морфогенез различных органов модулируется химическими и физическими факторами [2]. Очевидность этого прослеживается в многочисленных работах, посвященных данной проблеме, получившей все больший размах в исследованиях как за рубежом, так и в нашей стране [1, 3, 8]. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению интимных механизмов развития и функционирования овариальной железы, все детали этого сложного процесса до конца не

выяснены. Различными авторами подчеркивается тот факт, что развивающиеся высокие адаптивные свойства способны скомпенсировать неадекватные условия внутриутробного развития [6, 11]. Однако же искаженное гормональное состояние матери с большей долей вероятности провоцирует закладку патологической структуры или функции органа плода без нарушения жизненно важных систем [5, 13]. Актуальным остается вопрос о развитии яичников потомства лабораторных мышей, которые были подвержены гормональному стрессу при пренатальном введении различных доз эстрогенов, в частности синестрола, в период формирования органов.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение трансгенерационного эффекта пренатального действия синестрола на морфофункциональную характеристику яичников потомства лабораторных мышей, с последующим изучением их морфометрических, иммуногистохимических показателей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве экспериментальных животных использовали самок белых лабораторных мышей массой 19–21 г ( $n=9$ ) и самцов ( $n=3$ ), которые были получены в питомнике ГУП ДП ПСХ «Питомник лабораторных животных», (Республика Башкортостан, Чишминский район, с. Горный). Условия вивария и содержания животных соответствуют РД-АПК 3.10.07.02-09 «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» и другим санитарным нормам и требованиям ветеринарного контроля и надзора работ с лабораторными и экспериментальными животными, лицензия № 99-04-000097 от 25.01.2005 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Беременных самок лабораторных мышей разделили на 4 группы (контрольная группа, экспериментальные группы № 1, № 2, № 3), которым на стадии развития гестации Е 11.5 выполнено внутримышечное однократное введение доз масляного раствора синтетического препарата эстрогена синестрола. Расчеты эффективности доз препарата производили в соответствии с коэффициентами для перерасчета доз веществ в мкг/кг для мышей [9]. Контрольная группа ( $n=5$ ) полу-

чала оливковое масло в дозе 0,2 мкг/кг однократно, внутримышечно. Первая экспериментальная группа С25 ( $n=5$ ) получала синестрол однократно в виде 2% масляного раствора в дозе 25 мкг/кг внутримышечно. Вторая экспериментальная группа С40 ( $n=5$ ) получала синестрол однократно в виде 2% масляного раствора в субтоксической дозе 40 мкг/кг массы внутримышечно. Третья экспериментальная группа С50 ( $n=5$ ) получала синестрол однократно в виде 2% масляного раствора в токсической дозе 50 мкг/кг массы внутримышечно. Рожденное потомство животных было разделено на 2 группы: самок и самцов, после чего животных выводили из опыта по окончании сроков (на 90-е сутки, в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных в научных целях и рекомендациями других международных, российских и институциональных правил в области биоэтики). Для исследования извлекали яичник потомства лабораторной мыши. Органы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов, подвергали стандартной гистологической обработке. Готовили срезы 5–6 мкм, после соответствующей гистологической проводки следующим этапом проводилось окрашивание срезов гематоксилином–эозином и иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуно-гистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В работе были использованы в качестве первых антител поликлональные антитела для мыши Santa Cruz Biotechnology (США): к рецептору p53 (клон fl-393-G) использовали антитела в разведении 1:300. Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Докраску проводили раствором гематоксилина. Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первых антител. Исследование, визуализацию и морфометрию гистологических препаратов проводили с использованием инвертированного биологического микроскопа AxioobserverD1, компания-производитель Carl Zeiss Microscopy GmbH (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения. Проводились следующие замеры морфометрических показателей яичников: площадь поперечного среза, площадь коркового вещества, площадь мозгового вещества, площадь желтого тела. Также были исследованы фолли-



кулы на разных стадиях развития: примордиальные, первичные (униламнарные), вторичные (мультиламнарные), третичные с дальнейшим сравнением полученных результатов с контрольной группой. Всего приготовлен 91 микропрепарат. Полученные переменные величины имели непараметрическое распределение. Для статистической обработки и сравнения показателей двух независимых групп использовался критерий Манна–Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из важнейших задач нашего исследования была разработка эффективной экспериментальной модели пренатальных доз синестрола, воздействующих на морфологию яичников потомства. Наши исследования показали, что в результате внутримышечного однократного введения синестрола в дозе 25 мкг/кг беременной мыши было получено потомство количеством 5, у которого отмечалось изменение морфометрических показателей коркового и мозгового вещества яичников. Изменение площади поперечного среза яичника экспериментальной группы С25 увеличилось в 2,6 раза по сравнению с группой контроля. Площадь коркового вещества также подверглась изменениям, которые заметны в виде увеличения ее на 12,5%. Однако пло-



Рис. 1. Микрофотография препарата яичника потомства мыши с введением во время беременности синестрола в дозе 25 мкг/кг (группа С25): 1 — герминативный эпителий; 2 — примордиальный фолликул; 3 — первичный (униламнарный) фолликул; 4 — вторичный (мультиламнарный) фолликул; 5 — третичный фолликул. Окраска гематоксилином–эозином; ув.  $\times 100$

щадь мозгового вещества и желтого тела не претерпела закономерного увеличения, а показала снижение показателей на 33,3 и 40,0% соответственно. В корковом веществе яичника фолликулы находятся на разных стадиях развития (рис. 1). Изменения также коснулись и всех видов фолликулов яичника. Исследование выявило их уменьшение в сравнении с контрольной группой: число примордиальных фолликулов снизилось в 7,6 раза по сравнению с контрольной группой, первичные (униламнарные) фолликулы показали убыль на 12,5%, а вторичные (мультиламнарные) и третичные фолликулы снизились на 42,8 и 28,5% соответственно. В иммуногистохимических показателях в фолликулах определяются единичные очаги яркой экспрессии маркера p53 до 9–10%. В строме — яркая экспрессия p53 до 5% (рис. 2).

В результате внутримышечного однократного введения синестрола беременной мыши в субтоксической дозе 40 мкг/кг отмечается значительное увеличение морфометрических показателей коркового и мозгового вещества яичников у потомства, которое было получено в экспериментальной группе С40. Морфологические изменения наблюдаются в увеличении площади поперечного среза яичника по сравнению с контролем в 2,3 раза. Площадь коркового вещества также подверглась изменениям, которые заметны в виде увеличения ее в 2,5 раза. Изменения коснулись и всех видов фолликулов яичника контрольной группы по сравнению с экспериментальной группой С40. Исследование выявило уменьшение числа примордиальных фолликулов, оно снизилось в 7,4 раза по сравнению с контрольной

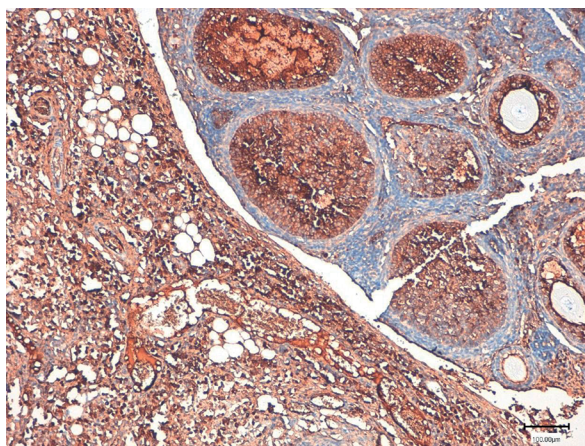


Рис. 2. Микрофотография препарата яичника потомства мыши группы С25. Иммуногистохимическая реакция на маркер p53. Докраска ядер гематоксилином. Ув.  $\times 100$



группой, а первичные (униламнарные) фолликулы показали убыль в 6,2 раза. Количество вторичных (мультиламнарных) и третичных фолликулов увеличилось на 71,4 и 57,1% соответственно, в исследуемых гистологических препаратах наблюдается гипертрофия и гиперплазии гранулезных клеток, а также *tesa interna*. В строме коркового вещества наблюдается очаговая лютеинизация, что свидетельствует о реальном гормональном воздействии на орган. Площадь мозгового вещества и желтого тела показали значительный рост: в 1,64 раза и 2,76 соответственно (рис. 3). Яркая экспрессия p53 до 14–15% определяется в созревающих фолликулах, в строме яичника умеренная очаговая экспрессия до 7%, в желтом теле яркий позитив маркера в единичных клетках (рис. 4).

В результате внутримышечного однократного введения синестрола в токсической дозе 50 мкг/кг отмечаются значительные изменения морфометрических показателей яичников потомства экспериментальной группы С50 (рис. 5). Морфологические изменения наблюдались в увеличении площади поперечного среза яичника в 5,5 раз в экспериментальной группе по сравнению с контролем. Площадь коркового вещества, площадь мозгового вещества и желтого тела также подверглись изменениям, которые заметны в виде их увеличения в 6,7 раза, 1,5 раза и 8,8 раза соответ-

ственно. Изменения коснулись всех видов фолликулов яичника экспериментальной группы по сравнению с контрольной. Исследование выявило уменьшение числа примордиальных фолликулов в 9,5 раз, первичных фолликулов в 5 раз по сравнению с контрольной группой. Количество вторичных и третичных фолликулов снизилось на 28,6 и 42,9% соответственно. В желтых телах наблюдался позитив в единичных клетках, в строме яркая экспрессия p53 до 8%, в отдельных

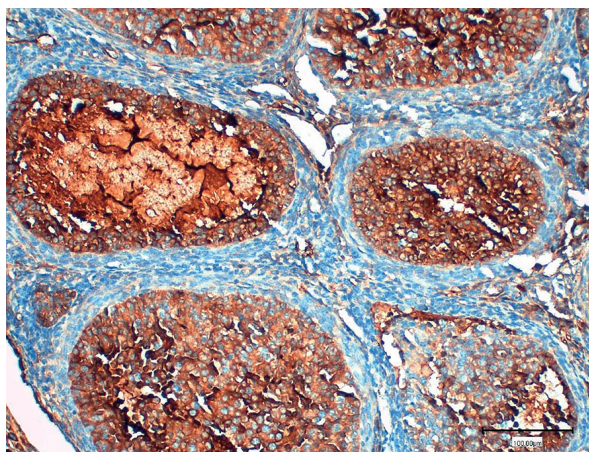


Рис. 4. Микрофотография препарата яичника потомства мыши группы С40. Иммуногистохимическая реакция на маркер p53. Докраска ядер гематоксилином. Ув.  $\times 100$

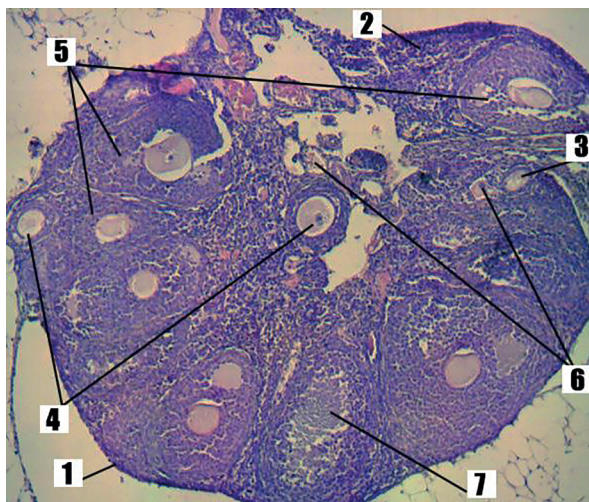


Рис. 3. Микрофотография препарата яичника потомства мыши с введением во время беременности синестрола в дозе 40 мкг/кг (группа С40): 1 — герминативный эпителий; 2 — примордиальный фолликул; 3 — первичный (униламнарный) фолликул; 4 — вторичный (мультиламнарный) фолликул; 5 — третичный фолликул; 6 — атретическое тело; 7 — желтое тело. Окраска гематоксилином-эозином; ув.  $\times 100$

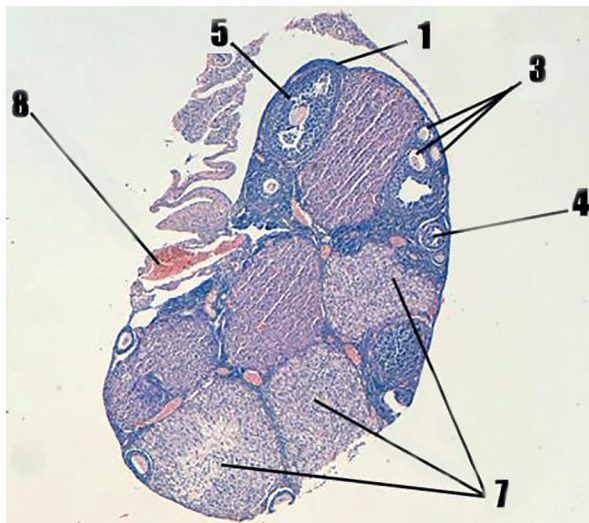


Рис. 5. Микрофотография препарата яичника потомства мыши с введением во время беременности синестрола в дозе 50 мкг/кг (группа С50): 1 — герминативный эпителий; 3 — первичный (униламнарный) фолликул; 4 — вторичный (мультиламнарный) фолликул; 5 — третичный фолликул; 7 — желтое тело; 8 — очаги кровоизлияния. Окраска гематоксилином-эозином; ув.  $\times 100$

фолликулах яркая экспрессия p53 составляет до 15–20%, причем отмечается увеличение количества окрашенных элементов соответственно созреванию фолликулов (рис. 6).

## ВЫВОДЫ

Исследования показали, что отмечаются существенные структурно-функциональные изменения в яичниках потомства при нарушении гормонального фона в период беременности матерей под воздействием синтетического аналога эстрогена, препарата синестрола. Пренатальный эффект синестрола в дозе 25 мкг/кг на морфологию яичников потомства лабораторных мышей выявил структурно-функциональные изменения показателей коркового и мозгового веществ яичников, уменьшение числа фолликулов, а также снижение показателей желтого тела. Установлено, что введение препарата в субтоксической дозе 40 мкг/кг оказывает, с точки зрения морфологических и иммуногистохимических изменений, эффект на репродуктивную систему потомства лабораторных мышей. Также наблюдались увеличение площади коркового и мозгового веществ яичников, количества желтых тел, расположенных по всему периметру яичника, уменьшение первичных, вторичных и третичных фолликулов, отсутствие которых может привести к бесплодию и является его патоморфологическими критериями. Токсическая доза синестрола 50 мкг/кг вызвала необратимые морфологические иммуногистохимические изменения в яичниках потомства. Наблюдалось накопление значительного числа желтых тел, нарушение соотношения первичных, вторичных, третичных фолликулов, свидетельствующих о проканцерогенных изменениях на молекулярно-генетическом уровне, наиболее отчетливо проявляющихся в выраженном повышении активности белка онкосупрессора p53.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансгенерационный эффект препарата синестрола — синтетического аналога эстрогенов — в течение критического периода закладки яичников приводит к стойким морфологическим изменениям у потомства в постнатальной жизни. Эти изменения следует рассматривать как морфологические предикторы нарушений функций яичников, снижения фертильности, а также (косвенно) как предикторы проканцерогенных эффектов нефизиологической гиперэстрогении матерей во

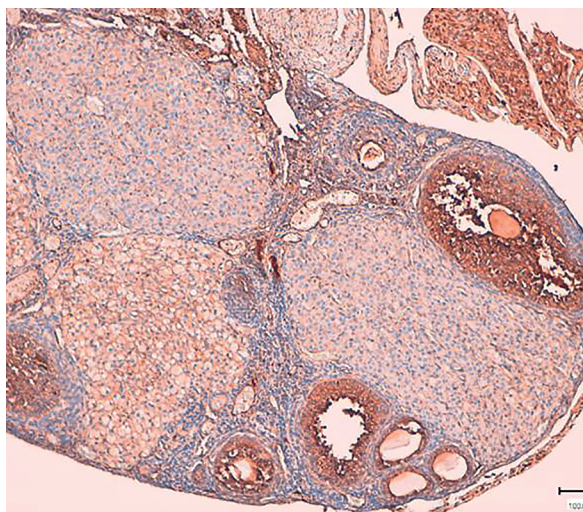


Рис. 6. Микрофотография препарата яичника потомства мыши группы C50. Иммуногистохимическая реакция на маркер p53. Докраска ядер гематоксилином. Ув.  $\times 100$

время беременности на яичники потомства. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об актуальности проблемы лимитирования генно-токсического и субтоксического действия эстрогенов в период пренатального развития органов плода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dolle M.E., Esterik J.C., Leeuwen S.P. et al. Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by exposure to bisphenol A during gestation and lactation. *Toxicology*. 2014; 321(5): 40–52.
2. Дрождина Е.П., Сыч В.Ф., Хайруллин Р.М., Слесарев С.М. О влиянии длительного потребления диспергированной пищи на морфогенез мышечной оболочки ободочной кишки белых крыс. *Морфологические ведомости*. 2006; 1-2: 21–3.
3. Komada M., Itoh S., Kawachietall K. Newborn mice exposed prenatally to bisphenol A show hyperactivity and defective neocortical development. *Toxicology*. 2014; 323(3): 51–60.
4. Mandrup K.R., Jacobsen P.R., Isling L.K. et al. Effects of perinatal ethinyl estradiol exposure in male and female Wistar rats. *Report Toxicol*. 2013; 42(2): 180–91.
5. Palaza P., Gioiosa L., Saal F.S. et al. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environ Res*. 2008; 108-2(7): 150–7.
6. Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabollini F. et al. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Richter. Reprod Toxicol*. 2007; 24(8): 199–224.
7. Рыжавский Б.Я. Состояние важнейших систем в эмбриогенезе: отдаленные последствия. Хабаровск. 1999; 9.



8. Сулайманова Р.Т. Экспериментальные модели трансгенерационных эффектов влияния эстрогенов на морфологию репродуктивных органов потомства в постнатальном онтогенезе. Морфологические ведомости. Morphological Newsletter. 2019; 27; 1(10): 37.
9. Сулайманова Р.Т., Хайруллин Р.Д., Имаева А.К., Гниятуллина Г.А., Свирская М.В. Способ моделирования проканцерогенного действия синестрола на яичник потомства женского пола у лабораторных мышей. Патент РФ № RU 2676437 от 09.01.2018.
10. Khayrullin R.M., Sylaymanova R.T., Bakhtiyarov R.I., Yusupova L.R., Fomina A.V. Comparative prenatal effects of sex steroids on anogenital distance of the offspring of laboratory mice. The 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Book of abstracts ISCAA 2015. 2015: 140.
11. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Yusupova L.R. Effect of prenatal exposure of various doses of synestrol on ovarian morphology in adult life of offspring. 112th Annual Meeting Deutsche Anatomische Gesellschaft, September 20-22, 2017. Würzburg, Germany. Würzburg; 2017: 34.
12. Хайруллин Р.М., Тихонов Д.А., Мирин А.А., Свитайло М.П. Анатомо-антропологические показатели физического развития и репродуктивного здоровья юношей. Морфология. 2009; 136(4): 146a.
13. Юсупова Л.Р., Сулайманова Р.Т., Магадеев Т.Р., Гафурова А.Ф., Зарипова Р.И., Хазиев А.Р., Сулайманова Л.И., Кометова В.В., Хайруллин Р.М. О факторе риска развития рака молочной железы, связанном с пренатальным обменом эстрогенов. Фундаментальные исследования. 2013; 10-1: 130–5.
5. Palaza P., Gioiosa L., Saal F.S. et al. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. Environ Res. 2008; 108-2(7): 150–7.
6. Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabollini F. et al. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. Richter. Reprod Toxicol. 2007; 24(8): 199–224.
7. Ryzhavskiy B.YA. Sostoyaniye vazhneyshikh sistem v embriogeneze: ot dalennyye posledstviya. [The state of the most important systems in embryogenesis: long-term consequences]. Khabarovsk. 1999; 9. (in Russian).
8. Sulaymanova R.T. Eksperimental'nyye modeli transgeneratsionnykh effektiv vliyaniya estrogenov na morfologiyu reproduktivnykh organov potomstva v postnatal'nom ontogeneze. [Experimental models of transgenerational effects of estrogen influence on the morphology of reproductive organs of offspring in postnatal ontogenesis]. Morfologicheskiye vedomosti. Morphological Newsletter. 2019; 27; 1(10): 37. (in Russian).
9. Sulaymanova R.T., Khayrullin R.D., Imayeva A.K., Gniyatullina G.A., Svirskaya M.V. Sposob modelirovaniya prokantseregnogo deystviya sinestrola na yaichnik potomstva zhenskogo pola u laboratornykh myshey. [A method for simulating the pro-carcinogenic effect of synestrol on the ovary of female offspring in laboratory mice]. Patent RF № RU 2676437 от 09.01.2018. (in Russian).
10. Khayrullin R.M., Sylaymanova R.T., Bakhtiyarov R.I., Yusupova L.R., Fomina A.V. Comparative prenatal effects of sex steroids on anogenital distance of the offspring of laboratory mice. The 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Book of abstracts ISCAA 2015. 2015: 140.
11. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Yusupova L.R. Effect of prenatal exposure of various doses of synestrol on ovarian morphology in adult life of offspring. 112th Annual Meeting Deutsche Anatomische Gesellschaft, September 20-22, 2017. Würzburg, Germany. Würzburg; 2017: 34.
12. Khayrullin P.M., Tikhonov D.A., Mirin A.A., Svitaylo M.P. Anatomo-antropologicheskiye pokazateli fizicheskogo razvitiya i reproduktivnogo zdorov'ya yunoshey. [Anatomical and anthropological indicators of physical development and reproductive health of young men]. Morfologiya. 2009; 136(4): 146a. (in Russian).
13. Yusupova L.R., Sulaymanova R.T., Magadeyev T.R., Gafurova A.F., Zaripova R.I., Khaziyev A.R., Sulaymanova L.I., Kometova V.V., Khayrullin R.M. O faktore riska razvitiya raka molochnoy zhelezy, svyazannom s prenatal'nym obmenom estrogenov. [On the risk factor for developing breast cancer associated with prenatal estrogen metabolism]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2013; 10-1: 130–5. (in Russian).

## REFERENCES

1. Dolle M.E., Esterik J.C., Leeuwen S.P. et al. Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by exposure to bisphenol A during gestation and lactation. Toxicology. 2014; 321(5): 40–52.
2. Drozhkina Ye.P., Sych V.F., Khayrullin R.M., Slesarev S.M. O vliyaniy dlitel'nogo potrebleniya dispergirovannoy pishchi na morfogenez myshechnoy obolochki obodochnoy kishki belykh krys. [On the influence of long-term consumption of dispersed food on the morphogenesis of the muscular membrane of the colon of white rats]. Morfologicheskiye vedomosti. 2006; 1-2: 21–3. (in Russian).
3. Komada M., Itoh S., Kawachietall K. Newborn mice exposed prenatally to bisphenol A show hyperactivity and defective neocortical development. Toxicology. 2014; 323(3): 51–60.
4. Mandrup K.R., Jacobsen P.R., Isling L.K. et al. Effects of perinatal ethinyl estradiol exposure in male and female Wistar rats. Report Toxicol. 2013; 42(2): 180–91.
5. Palaza P., Gioiosa L., Saal F.S. et al. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. Environ Res. 2008; 108-2(7): 150–7.
6. Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabollini F. et al. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. Richter. Reprod Toxicol. 2007; 24(8): 199–224.
7. Ryzhavskiy B.YA. Sostoyaniye vazhneyshikh sistem v embriogeneze: ot dalennyye posledstviya. [The state of the most important systems in embryogenesis: long-term consequences]. Khabarovsk. 1999; 9. (in Russian).
8. Sulaymanova R.T. Eksperimental'nyye modeli transgeneratsionnykh effektiv vliyaniya estrogenov na morfologiyu reproduktivnykh organov potomstva v postnatal'nom ontogeneze. [Experimental models of transgenerational effects of estrogen influence on the morphology of reproductive organs of offspring in postnatal ontogenesis]. Morfologicheskiye vedomosti. Morphological Newsletter. 2019; 27; 1(10): 37. (in Russian).
9. Sulaymanova R.T., Khayrullin R.D., Imayeva A.K., Gniyatullina G.A., Svirskaya M.V. Sposob modelirovaniya prokantseregnogo deystviya sinestrola na yaichnik potomstva zhenskogo pola u laboratornykh myshey. [A method for simulating the pro-carcinogenic effect of synestrol on the ovary of female offspring in laboratory mice]. Patent RF № RU 2676437 от 09.01.2018. (in Russian).
10. Khayrullin R.M., Sylaymanova R.T., Bakhtiyarov R.I., Yusupova L.R., Fomina A.V. Comparative prenatal effects of sex steroids on anogenital distance of the offspring of laboratory mice. The 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Book of abstracts ISCAA 2015. 2015: 140.
11. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Yusupova L.R. Effect of prenatal exposure of various doses of synestrol on ovarian morphology in adult life of offspring. 112th Annual Meeting Deutsche Anatomische Gesellschaft, September 20-22, 2017. Würzburg, Germany. Würzburg; 2017: 34.
12. Khayrullin P.M., Tikhonov D.A., Mirin A.A., Svitaylo M.P. Anatomo-antropologicheskiye pokazateli fizicheskogo razvitiya i reproduktivnogo zdorov'ya yunoshey. [Anatomical and anthropological indicators of physical development and reproductive health of young men]. Morfologiya. 2009; 136(4): 146a. (in Russian).
13. Yusupova L.R., Sulaymanova R.T., Magadeyev T.R., Gafurova A.F., Zaripova R.I., Khaziyev A.R., Sulaymanova L.I., Kometova V.V., Khayrullin R.M. O faktore riska razvitiya raka molochnoy zhelezy, svyazannom s prenatal'nym obmenom estrogenov. [On the risk factor for developing breast cancer associated with prenatal estrogen metabolism]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2013; 10-1: 130–5. (in Russian).

## МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОНОГЕНЕЗА В ПОЧКАХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА ЭТАПАХ ПОСТКОНЦЕПТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

© Владимир Леонидович Янин<sup>1</sup>, Георгий Сергеевич Соловьев<sup>3</sup>, Татьяна Николаевна Углева<sup>1</sup>, Тимур Рафаэльевич Биктимиров<sup>1</sup>, Светлана Николаевна Петухова<sup>1</sup>, Елена Дмитриевна Хадиева<sup>2</sup>, Михаил Олегович Виколюв<sup>1</sup>, Яна Сергеевна Виколюва<sup>1</sup>, Наталья Александровна Сазонова<sup>1</sup>, Оксана Михайловна Бондаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ханты-Мансийская государственная медицинская академия. 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

<sup>2</sup>Окружная клиническая больница. 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

<sup>3</sup>Тюменский государственный медицинский университет. 625003, г. Тюмень, ул. Володарского, 6

**Контактная информация:** Тимур Рафаэльевич Биктимиров — студент 6 курса лечебного факультета.  
E-mail: timur1826@mail.ru

**РЕЗЮМЕ: Цель.** Выявить особенности нефроногенеза в почках детей с экстремально низкой массой тела, рожденных в результате сверхранних преждевременных родов, на сроках постконцептуального возраста. **Материалы и методы.** Изучены почки детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), родившихся в результате сверхранних преждевременных родов на сроках гестации 23–27 недель, умерших в последующем на разных сроках постконцептуального возраста (аутопсийный материал, 2013–2017 гг., г. Ханты-Мансийск). Полученный материал подвергли стандартной гистологической обработке, гистологические срезы окрашивались обзорными и иммуногистохимическими методами с последующими световой микроскопией и компьютерной морфометрией с использованием микроскопа Axio Imager.Z1 (Zeiss, Германия) и программы AxioVisions 4.8.2. Определяли средние показатели площадей срезов почечных телец, сосудистых клубочков, полостей капсулы Шумлянско-Боумана, а также дистального, тонкого, проксимального отделов нефрона. Проведен подсчет индекса пролиферативной активности (маркер Ki 67) стандартным методом подсчета на 100 клеток в 10 полях зрения, определена степень экспрессии цитокератина 7 полуколичественным методом по 3-балльной шкале (0 баллов — нет реакции; 1 балл — слабая реакция; 2 балла — средней силы; 3 балла — сильная реакция). **Результаты.** Нефроны почек детей с ЭНМТ характеризуются атипичным увеличением размеров почечных телец, канальцев, значительно превышающих соответствующие показатели нефронов почек доношенных детей. Наблюдается клубочково-канальцевая диссоциация, проявляющаяся неравномерностью развития отделов нефронов, повышенной клеточной пролиферацией суперфициальной зоны почек в сравнении с интракорткальной. Интракорткальные нефроны характеризовались неравномерностью кровенаполнения гломерулярных капилляров, признаками дистрофических изменений эпителия канальцев. **Заключение.** Выявленные особенности нефронов почек детей с ЭНМТ могут рассматриваться как проявления десинхронного нефроногенеза, а точнее дизонтогенетического нефроногенеза, являющегося структурной основой снижения функционального резерва почек и риска развития почечной недостаточности на последующих сроках постнатальной жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** недоношенные дети, экстремально низкая масса тела, почка, нефрон, незавершенный дизонтогенетический нефроногенез, компьютерная морфометрия.



# MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF NEPHRONOGENESIS IN THE KIDNEY OF UNMOUNTED CHILDREN WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT AT THE STAGES OF POST-CONCEPTUAL DEVELOPMENT

© Vladimir L. Yanin<sup>1</sup>, Georgiy S. Soloviev<sup>3</sup>, Tatiana N. Ugleva<sup>1</sup>, Timur R. Biktimirov<sup>1</sup>, Svetlana N. Petukhova<sup>1</sup>, Elena D. Khadieva<sup>2</sup>, Mikhail O. Vikolov<sup>1</sup>, Yana S. Vikolova<sup>1</sup>, Nataliya A. Sazonova<sup>1</sup>, Oksana M. Bondarenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira str., 40

<sup>2</sup>District Clinical Hospital. 628011, Khanty-Mansiysk, Kalinina str., 40

<sup>3</sup>Tyumen State Medical University. 625003, Tyumen, Volodarsky, 6

**Contact information:** Timur R. Biktimirov — 6<sup>th</sup> year student of the faculty of medicine. E-mail: timur1826@mail.ru

**ABSTRACT: Aim.** To identify the features of nephronogenesis in the kidneys of children with extremely low body weight, born as a result of prematurely premature birth, at a post-conceptual age. **Materials and methods.** The kidneys and pathological protocols of children with ELBW who were born of early premature births at gestational periods of 23–27 weeks, who later died at different periods of post-conceptual age, autopsy material 2013–2017 were studied. Pathology department of the Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk. Kidney histological specimens were achieved to light microscopy and computer morphometry using an Axio Imager microscope.Z1 (Zeiss, Germany) and AxioVisions 4.8.2. The definitions were made: the areas of the renal bodies, vascular glomerulus, the cavity of the capsule of Shumlyansky–Bowman, the areas of the distal, thin, proximal parts of the nephron, and the proliferative activity index was calculated using the Ki 67 marker using the standard method of counting per 100 cells, in 10 fields of view, and the degree of expression of cytokeratin 7 on 4 preparations was determined by the semi-quantitative method on a 3 point scale (0 — point no reaction; 1 — point weak reaction; 2 — points medium strength; 3 — points strong reaction). **Results.** Kidney nephrons of children with ELBW are characterized by an atypical increase in the size of the renal corpuscles, tubules, significantly exceeding the corresponding indicators of kidney nephrons in full-term children. Stem-tubular dissociation is observed, which is manifested by uneven development of the nephron divisions, increased cell proliferation of the superficial zone of the kidneys in comparison with intracortical. Intracortical nephrons were characterized by uneven blood supply to the glomerular capillaries, signs of dystrophic changes in the canalicular epithelium. **Conclusion.** The revealed features of the kidney nephrons of children with ELBW can be considered as manifestations of desynchronous nephronogenesis, or rather dysontogenetic nephronogenesis, which is the structural basis for reducing the functional reserve of the kidneys and the risk of renal failure in subsequent periods of postnatal life.

**KEY WORDS:** premature babies, extremely low body weight, kidney, nephron, incomplete dysontogenetic nephronogenesis, computer morphometry.

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальной медико-биологической и популяционной проблемой является рост рождаемости детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), родившихся на сроках гестации 23–27 недель [4, 8].

Неонатальный период у детей с ЭНМТ характеризуется атипизмом, сущностью которого является сопряжение процессов адаптации недифференцированных органов к преждевременной функциональной нагрузке, и завершением фетальных морфогенезов [1]. У детей с ЭНМТ

наблюдаются нарушения функции почек вплоть до острой почечной недостаточности [7]. В условиях физиологической беременности нефрогенез завершается к 35–36 неделям гестации [3, 5]. У детей, рожденных с ЭНМТ, выявляется сниженное количество нефронов, из которых 13,7% имеют клубочки с аномальным строением. Это свидетельствует о снижении функциональных резервов почек и является структурной основой восприимчивости почек к повреждениям [6, 10]. Оценка структуры и функции почек детей с ЭНМТ осуществляется, в основном,

с позиции ренальной патологии. В настоящее время недостаточно внимания уделяется изучению нефрогенеза в условиях преждевременной постнатальной жизни, взаимосвязи незавершенного нефрогенеза и функциональной состоятельности органа. Очевиден дефицит сведений о морфогенезе и морфологии нефронов почек детей с ЭНМТ в неонатальном периоде на сроках постконцептуального возраста (ПКВ).

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности нефрогенеза в почках детей с ЭНМТ, рожденных в результате сверхранных преждевременных родов, в неонатальном периоде на сроках постконцептуального возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены почки детей и патологоанатомические протоколы вскрытий детей с ЭНМТ, родившихся в результате сверхранных преждевременных родов на сроках гестации 23–27 недель, в последующем умерших на разных сроках постконцептуального возраста (аутопсийный материал, 2013–2017 гг., г. Ханты-Мансийск) (табл. 1). Полученный материал подвергли стандартной гистологической обработке, гистологические срезы окрашивались обзорными и иммуногистохимическими методами с последующими световой микроскопией и компьютерной морфометрией с использованием микроскопа Axio Imager.Z1 (Zeiss, Германия) и программы AxioVision 4.8.2. Определяли средние показатели площадей срезов почечных телец, сосудистых клубочков, полостей капсулы Шумлянско-Боумана, а также дистального, тонкого, проксимального отделов нефрона. Проведен

подсчет индекса пролиферативной активности (маркер Ki 67) стандартным методом подсчета на 100 клеток в 10 полях зрения, определена степень экспрессии цитокератина 7 полуколичественным методом по 3-балльной шкале (0 баллов — нет реакции; 1 балл — слабая реакция; 2 балла — средней силы; 3 балла — сильная реакция) [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате микроскопии установлено наличие в почке коркового и мозгового вещества; в корковом веществе выделяются суперфициальные и интракортикальные зоны. Выявлены нефроны, в состав которых входят оформленные почечные тельца, в канальцевой части нефронов выделяются проксимальные, тонкие, дистальные отделы, уровень дифференцировки которых подтверждается экспрессией цитокератина 7 (рис. 1; табл. 2).

Определяется различие дифференцировки суперфициальных и кортикальных нефронов. Суперфициальные нефроны характеризуются незрелостью, что проявляется структурной и размерной вариабельностью почечных телец. Для суперфициальных нефронов отмечено повышенное накопление маркера Ki 67, что свиде-

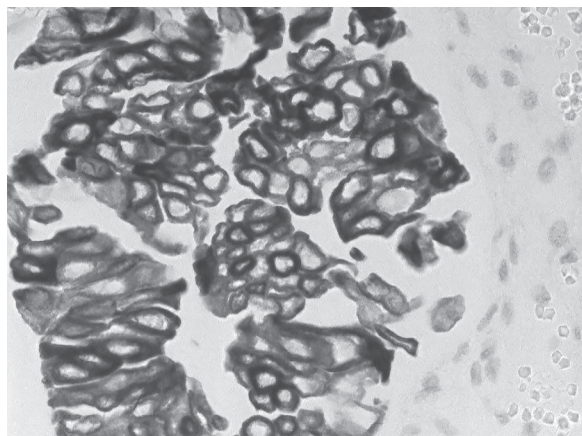


Рис. 1. Почка человека, постконцептуальный возраст — 26-я неделя, длительность постнатальной жизни — 50 дней. Окраска: гематоксилин и эозин, цитокератин 7. Ув.: ок. 10, об. 40

Таблица 1

Распределение новорожденных с ЭНМТ по гестационному возрасту

| Рождение, гестационный возраст (недели) | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|-----------------------------------------|----|----|----|----|----|
| Количество новорожденных                | 3  | 2  | 4  | 8  | 1  |

Таблица 2

Степень экспрессии цитокератина 7

| Срок гестации | Постконцептуальный возраст | Длительность постнатальной жизни | Интенсивность окрашивания цитокератином (в баллах) |
|---------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| 25            | 25                         | 0,5/3                            | 3                                                  |
| 26            | 31                         | 5/33                             | 3                                                  |
| 26            | 33                         | 7/50                             | 3                                                  |
| 27            | 29                         | 2/14                             | 1                                                  |

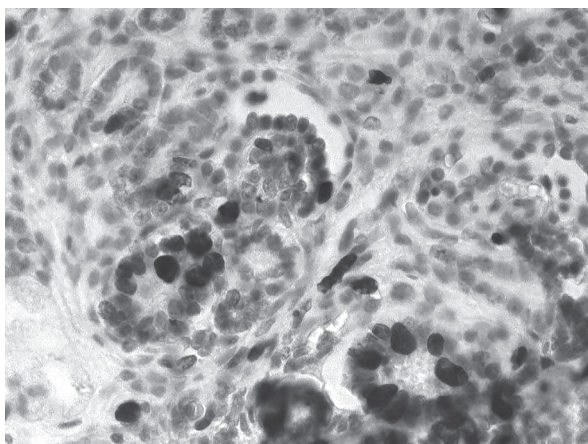


Рис. 2. Почка человека, постконцептуальный возраст — 26-я неделя, длительность постнатальной жизни 3 дня. Окраска: гематоксилин и эозин, Кі 67. Ув.: ок. 10, об. 40

тельствует о повышенной пролиферативной активности (рис. 2). Для суперфициальной части коркового вещества характерна картина незавершенного фетального морфогенеза. Почечные тельца кортикальных нефронов сформированы. В канальцах определяются признаки дистрофии эпителия.

Результаты морфометрии компонентов нефронов почек детей с ЭНМТ на разных сроках постконцептуального возраста представлены в таблицах 3–5.

Сравнительная оценка морфометрических показателей нефронов указывает на клубочково-канальцевый дисбаланс, проявляющийся преобладанием морфогенетических процессов в почечных тельцах над аналогичными процессами в канальцах. Так, с 25,5 до 33 недель ПКВ наблюдается существенное увеличение средних площадей срезов почечных телец, сосудистых клубочков, мочевого пространства. В динамике постнатальной жизни в указанные сроки размеры телец, клубочков, мочевого пространства увеличиваются, достигая размеров почечных телец на сроках 1 года — 12 лет постнатального возраста [1, 2, 3]. Отмечены различия размеров отделов нефронов при одинаковом ПКВ в зависимости от рождения на разных сроках гестации (рис. 3). Выявлено усиление пролиферативной активности в почках детей в зависимости от ПКВ (рис. 4–5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено, что нефроны почек недоношенных детей с ЭНМТ характеризуется увеличением размеров почечных телец и канальцев, превышающих соответствую-

щие показатели нефронов почек доношенных детей. Неравномерность развития разных отделов нефронов обусловлена преобладанием пролиферации суперфициальных отделов над интракортикальными и клубочково-канальцевой диссоциацией. Выявленные особенности строения нефронов почек детей с ЭНМТ в атипическом неонатальном периоде на сроках постконцептуального возраста могут рассматриваться как проявления десинхронного нефроногенеза, а точнее дизонтогенетического нефроногенеза.

**Работа выполнена при поддержке Гранта РФФИ 18-44-860013/19**

**This work was supported by Grant RFBR 18-44-860013/19**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л.А., Углева Т.Н., Колмаков И.В. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Материалы конференции: 29 октября 2016. Сургут; 2016: 140–4.
2. Пантелеев С.М. Морфометрическая характеристика нефрона почки в онтогенезе и эксперименте. Автореферат дис. докт. мед. наук. М.; 1994.
3. Пантелеев С.М., Вихарева Л.В., Соловьев Г.С., Янин В.Л. Метанефрос (нефроногенез). Тюмень: Феликс; 2006.
4. Здравоохранение в России 2017. М.; 2017.
5. Янин В.Л., Дунаев П.В., Соловьев Г.С., Пантелеев С.М., Матаев С.И. Мезонефрос. Екатеринбург: УрО РАН; 2000: 131.
6. Фаа Г., Джероса С., Фанни Д., Немолато С. и др. Выраженная межиндивидуальная вариабельность в почечном созревании недоношенных детей: уроки вскрытия. Журнал материнско-плодовой и неонатальной медицины. 2010; 23(3): 129–33.
7. Коралкар Р., Амбалаванан Н., Левитан Е.Б. и др. Острое повреждение почек снижает выживаемость у детей с очень низкой массой тела при рождении. Педиатр. 2011; 69(4): 354–8.
8. Нумерато Д., Фатторе Д., Тедиоси Ф., Занини Р., Пелтола М., и др. Смертность и продолжительность пребывания при очень низкой массе тела при рождении и у очень недоношенных детей. Исследование EuroHOPE. PLoS ONE. 2015; 10(6): 1–12.
9. Риччи С., Ронко С. Неонатальная винтовка. Нефрология. Диализ. Трансплантология. Пересадка. 2013; 28(9): 2211–4.
10. Сутерланд М.Р., Губхаю Л., Мур Л. и др. Ускоренное созревание, и патологическая морфология



Таблица 3

Площадь почечных телец нефронов почек детей с ЭНМТ  
на сроках постконцептуального возраста

| Рождение, гестационный возраст, недели | Смерть, постконцептуальный возраст, недели | Длительность постнатальной жизни, недели/сутки | Площадь почечного тельца |          | Площадь сосудистого клубочка |          | Площадь полости капсулы Шумлянско–Боумена |          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|----------|------------------------------|----------|-------------------------------------------|----------|
|                                        |                                            |                                                | X(мкм²)±S(x)             | Доля (%) | X(мкм²)±S(x)                 | Доля (%) | X(мкм²)±S(x)                              | Доля (%) |
| 23-я неделя                            | 26                                         | 3/24                                           | 5132,61±30,10            | 100      | 3087,06±17,35                | 60,15    | 2045,55±12,21                             | 39,85    |
| 23-я неделя                            | 28                                         | 5/35                                           | 6799,4±21,87             | 100      | 3978,24±14,98                | 58,5     | 2821,16±9,21                              | 41,5     |
| 23-я неделя                            | 31                                         | 7/54                                           | 5524,35±23,63            | 100      | 3376,11±19,97                | 61,11    | 2148,25±14,76                             | 38,89    |
| 24-я неделя                            | 28,8                                       | 1,9/13                                         | 6398,87±20,09            | 100      | 3801,57±11,31                | 59,41    | 2597,30±9,21                              | 40,60    |
| 24-я неделя                            | 29,4                                       | 2,4/17                                         | 6566,38±25,21            | 100      | 4076,94±15,63                | 62,09    | 2489,44±9,85                              | 37,91    |
| 25-я неделя                            | 25,5                                       | 0,5/3                                          | 8336,92±27,65            | 100      | 5186,09±17,39                | 62,21    | 3150,83±10,06                             | 37,79    |
| 25-я неделя                            | 26,4                                       | 1,4/10                                         | 9965,08±25,98            | 100      | 5709,97±14,05                | 57,30    | 4255,11±11,03                             | 42,70    |
| 25-я неделя                            | 27                                         | 2/12                                           | 13121,90±19,72           | 100      | 7343,55±10,51                | 55,96    | 5778,35±9,21                              | 44,04    |
| 25-я неделя                            | 29,8                                       | 4,8/34                                         | 12331,62±21,94           | 100      | 6893,55±14,03                | 55,90    | 5438,07±7,63                              | 44,10    |
| 26-я неделя                            | 26,1                                       | 0,14/1                                         | 5065,19±20,35            | 100      | 3948,94±13,75                | 78,67    | 1080,25±7,63                              | 22,33    |
| 26-я неделя                            | 27,4                                       | 1,42/10                                        | 5032,86±18,56            | 100      | 3060,39±11,89                | 60,81    | 1972,47±7,24                              | 39,19    |
| 26-я неделя                            | 27,5                                       | 1,5/15                                         | 10340,09±20,10           | 100      | 6847,44±11,01                | 66,22    | 3492,65±10,12                             | 33,78    |
| 26-я неделя                            | 29                                         | 3/21                                           | 10836,01±22,08           | 100      | 6719,42±15,09                | 62,01    | 4116,59±7,28                              | 37,99    |
| 26-я неделя                            | 29,8                                       | 3,86/27                                        | 11022,31±24,79           | 100      | 6908,83±14,42                | 62,68    | 4113,48±10,22                             | 37,32    |
| 26-я неделя                            | 30,4                                       | 4,4/30                                         | 12058,82±23,35           | 100      | 7074,91±14,87                | 58,67    | 4983,91±7,73                              | 41,33    |
| 26-я неделя                            | 31                                         | 5/33                                           | 12779,79±20,39           | 100      | 8734,40±13,80                | 68,35    | 4045,39±7,59                              | 31,65    |
| 26-я неделя                            | 33                                         | 7/50                                           | 14184,14±25,76           | 100      | 9451,01±15,46                | 66,63    | 4737,13±10,47                             | 33,39    |
| 27-я неделя                            | 29                                         | 2/14                                           | 13076,46±21,05           | 100      | 8431,93±13,78                | 64,48    | 4,644,22±9,01                             | 35,52    |

почек у недоношенных новорожденных. J Am Soc Nephrol. 2011; 22: 1365–74.

11. Цмокалюк Е.Н., Маслякова Г.Н. Иммуногистохимические маркеры в диагностике, стадировании и прогнозе различных форм урогенитальной карциномы. Современные проблемы науки и образования. 2011; 6.

REFERENCES

1. Alekseyenko L.A., Ugleva T.N., Kolmakov I.V. Sindrom poliorgannoy nedostatochnosti u novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. [Multiple organ failure syndrome in extremely low birth weight infants]. Fundamental'nyye i prikladnyye problemy zdorov'yesberezheniya cheloveka na Severe. Materialy kon-

Таблица 4

Площадь проксимальных канальцев нефронов почек детей с ЭНМТ на сроках постконцептуального возраста

| Рождение, гестационный возраст, недели | Смерть, постконцептуальный возраст, недели | Длительность постнатальной жизни, недели/сутки | Площадь канальца |          | Площадь просвета |          | Площадь эпителия |          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|
|                                        |                                            |                                                | X(мкм²)±S(x)     | Доля (%) | X(мкм²)±S(x)     | Доля (%) | X(мкм²)±S(x)     | Доля (%) |
| 23-я неделя                            | 26                                         | 3/24                                           | 598,06±18,52     | 100      | 139,19±5,93      | 23,27    | 458,87±12,61     | 76,73    |
| 23-я неделя                            | 28                                         | 5/35                                           | 564,40±15,43     | 100      | 132,47±5,34      | 23,47    | 431,94±10,09     | 76,53    |
| 23-я неделя                            | 31                                         | 7/54                                           | 1558,64±16,29    | 100      | 885,35±9,07      | 56,80    | 673,29±7,24      | 43,20    |
| 24-я неделя                            | 28,8                                       | 1,9/13                                         | 602,54±13,78     | 100      | 157,63±4,85      | 26,16    | 441,91±8,97      | 73,34    |
| 24-я неделя                            | 29,4                                       | 2,4/17                                         | 780,47±15,54     | 100      | 234,98±4,35      | 30,10    | 545,49±11,76     | 69,90    |
| 25-я неделя                            | 25,5                                       | 0,5/3                                          | 974,20±23,95     | 100      | 185,32±5,42      | 19,02    | 788,89±12,44     | 80,98    |
| 25-я неделя                            | 26,4                                       | 1,4/10                                         | 1001,74±19,32    | 100      | 138,50±7,73      | 13,83    | 863,24±11,73     | 86,17    |
| 25-я неделя                            | 27                                         | 2/15                                           | 1725,47±12,83    | 100      | 172,28±4,35      | 9,98     | 1553,21±8,48     | 90,02    |
| 25-я неделя                            | 29,8                                       | 4,8/34                                         | 1450,22±17,38    | 100      | 203,63±7,01      | 14,04    | 1246,59±10,34    | 85,96    |
| 26-я неделя                            | 26,1                                       | 0,14/1                                         | 659,14±16,72     | 100      | 109,99±6,88      | 16,69    | 549,15±9,78      | 83,31    |
| 26-я неделя                            | 27,4                                       | 1,42/10                                        | 911,15±17,37     | 100      | 173,45±9,14      | 19,04    | 737,70±6,25      | 80,96    |
| 26-я неделя                            | 27,5                                       | 1,5/15                                         | 1492,41±15,70    | 100      | 125,02±5,89      | 12,57    | 1367,39±9,96     | 87,43    |
| 26-я неделя                            | 29                                         | 3/21                                           | 983,13±14,81     | 100      | 185,72±5,46      | 18,89    | 797,41±9,36      | 81,11    |
| 26-я неделя                            | 29,8                                       | 3,86/27                                        | 1098,07±17,11    | 100      | 204,71±7,12      | 18,64    | 893,36±9,91      | 81,36    |
| 26-я неделя                            | 30,4                                       | 4,4/30                                         | 1143,82±16,72    | 100      | 225,38±5,67      | 19,70    | 918,44±11,11     | 80,30    |
| 26-я неделя                            | 31                                         | 5/33                                           | 1081,44±13,38    | 100      | 191,32±5,27      | 16,29    | 890,11±8,14      | 83,71    |
| 26-я неделя                            | 33                                         | 7/50                                           | 1587,19±18,35    | 100      | 295,52±6,82      | 18,62    | 1291,67±12,46    | 81,38    |
| 27-я неделя                            | 29                                         | 2/14                                           | 1352,19±17,48    | 100      | 187,07±4,09      | 13,83    | 1165,12±10,21    | 86,17    |

ferentsii: 29 oktyabrya 2016. Surgut; 2016: 140–4. (in Russian).

2. Panteleyev S. M. Morfometricheskaya kharakteristika nefrona pochki v ontogeneze i eksperimente. [Morphometric characteristics of the kidney nephron in ontogenesis and experiment]. Avtoreferat dis. dokt. med. nauk. Moscow; 1994. (in Russian).

3. Panteleyev S.M., Vikhareva L.V., Solov'yev G.S., Yanin V.L. Metanefros (nefronogenez). [Metanephros (nephronogenesis)]. Tyumen': Feliks Publ.; 2006. (in Russian).

4. Zdravookhraneniye v Rossii 2017. M.; 2017. (in Russian).

5. Yanin V.L., Dunayev P.V., Solov'yev G.S., Panteleyev S.M., Matayev S.I. Mezonefros. [Mesone-

Таблица 5

Площадь дистальных канальцев нефронов почек детей с ЭНМТ на сроках постконцептуального возраста

| Рождение, гестационный возраст, недели | Смерть, пост-концептуальный возраст, недели | Длительность постанатальной жизни, недели/сутки | Площадь канальца |          | Площадь просвета |          | Площадь эпителия |          |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|
|                                        |                                             |                                                 | X(мкм²) ± S(x)   | Доля (%) | X(мкм²) ± S(x)   | Доля (%) | X(мкм²) ± S(x)   | Доля (%) |
| 23-я неделя                            | 26                                          | 3/24                                            | 602,63 ± 18,67   | 100      | 165,45 ± 8,73    | 27,45    | 437,83 ± 10,04   | 72,55    |
| 23-я неделя                            | 28                                          | 5/35                                            | 617,33 ± 16,85   | 100      | 188,50 ± 7,34    | 30,53    | 428,83 ± 9,38    | 69,47    |
| 23-я неделя                            | 31                                          | 7/54                                            | 762,92 ± 20,04   | 100      | 337,34 ± 6,05    | 44,22    | 425,58 ± 18,99   | 55,78    |
| 24-я неделя                            | 28,8                                        | 1,9/13                                          | 803,73 ± 20,37   | 100      | 208,52 ± 7,91    | 25,94    | 595,21 ± 12,47   | 74,05    |
| 24-я неделя                            | 29,4                                        | 2,4/17                                          | 897,59 ± 18,71   | 100      | 236,52 ± 7,03    | 26,35    | 661,07 ± 11,69   | 73,65    |
| 25-я неделя                            | 25,5                                        | 0,5/3                                           | 956,55 ± 16,32   | 100      | 229,56 ± 5,98    | 24,00    | 726,99 ± 10,85   | 76,00    |
| 25-я неделя                            | 26,4                                        | 1,4/10                                          | 1207,92 ± 19,80  | 100      | 325,67 ± 8,07    | 26,96    | 882,25 ± 11,63   | 73,04    |
| 25-я неделя                            | 27                                          | 2/15                                            | 1600,87 ± 18,93  | 100      | 339,32 ± 5,37    | 21,20    | 1261,55 ± 11,58  | 78,80    |
| 25-я неделя                            | 29,8                                        | 4,8/34                                          | 1621,21 ± 19,74  | 100      | 387,92 ± 6,93    | 23,93    | 1233,29 ± 12,76  | 76,07    |
| 26-я неделя                            | 26,1                                        | 0,14/1                                          | 567,64 ± 17,52   | 100      | 166,16 ± 8,83    | 29,27    | 401,50 ± 9,12    | 70,73    |
| 26-я неделя                            | 27,4                                        | 1,42/10                                         | 633,47 ± 18,87   | 100      | 246,37 ± 7,83    | 38,90    | 387,10 ± 10,96   | 61,10    |
| 26-я неделя                            | 27,5                                        | 1,5/15                                          | 919,79 ± 20,39   | 100      | 210,18 ± 7,31    | 22,85    | 709,61 ± 13,11   | 77,15    |
| 26-я неделя                            | 29                                          | 3/21                                            | 979,11 ± 18,94   | 100      | 245,83 ± 8,74    | 25,11    | 733,28 ± 10,20   | 74,89    |
| 26-я неделя                            | 29,8                                        | 3,86/27                                         | 980,74 ± 19,07   | 100      | 259,61 ± 8,98    | 26,47    | 721,13 ± 11,12   | 73,53    |
| 26-я неделя                            | 30,4                                        | 4,4/30                                          | 1059,58 ± 17,67  | 100      | 303,33 ± 7,51    | 28,63    | 756,25 ± 10,16   | 71,37    |
| 26-я неделя                            | 31                                          | 5/33                                            | 1074,37 ± 14,55  | 100      | 331,32 ± 4,35    | 30,84    | 743,05 ± 10,23   | 69,16    |
| 26-я неделя                            | 33                                          | 7/50                                            | 1193,04 ± 17,52  | 100      | 389,31 ± 6,38    | 32,63    | 803,73 ± 11,15   | 67,37    |
| 27-я неделя                            | 29                                          | 2/14                                            | 996,61 ± 17,13   | 100      | 280,56 ± 7,02    | 28,15    | 716,05 ± 10,05   | 71,85    |

phros]. Yekaterinburg: UrO RAN Publ.; 2000: 131. (in Russian).

6. Faa G., Dzherosa C., Fanni D., Nemolato S. i dr. Vyrazhennaya mezhin-dividual'naya variabel'nost' v pochechnom sozrevanii nedonoshennykh detey: uroki vskrytiya. [Severe interindividual variability in renal maturation of premature infants: lessons from dissection]. Zhurnal materinsko-plodovoy i neonatal'noy meditsiny. 2010; 23(3): 129–33. (in Russian).

7. Koralkar R., Ambalavanan N., Levitan Ye.B. i dr. Ostroye povrezhdeniye pochk snizhayet vyzhivayemost' u detey s ochen' nizkoy massoy tela pri rozhdenii. [Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants]. Pediatr. 2011; 69(4): 354–8. (in Russian).

8. Numerato D., Fattore D., Tediosi F., Zanini R., Pelto-la M. i dr. Smernost' i prodolzhitel'nost' prebyvaniya pri ochen' nizkoy masse tela pri rozhdenii i u ochen' nedonoshennykh detey. [Mortality and length of stay in



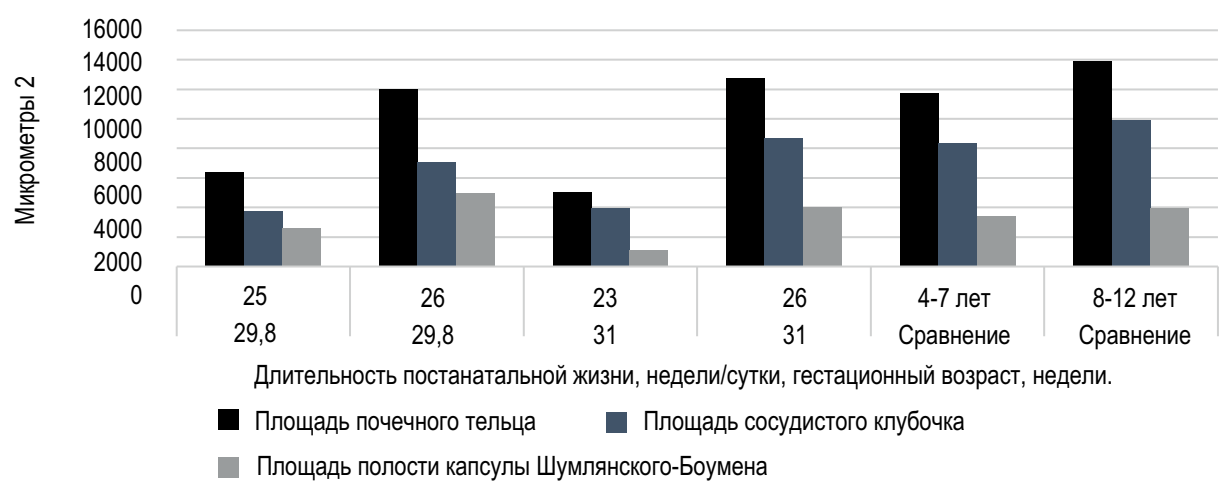


Рис. 3. Зависимость величины почечных телец от гестационного срока и постконцептуального возраста



Рис. 4. Индекс пролиферативной активности



Рис. 5. Индекс пролиферативной активности в зависимости от отдела нефрона

very low birth weight and very preterm infants]. Issledovaniye EuroHOPE. PLoS ONE. 2015; 10(6): 1–12. (in Russian).

9. Richchi S., Ronko S. Neonatal'naya vintovka. Nefrologiya. Dializ. Transplantologiya. Peresadka. [Neonatal rifle. Nephrology. Dialysis. Transplantation. Transfer]. 2013; 28(9): 2211–4. (in Russian).

10. Suterlend M.R., Gubkhayu L., Mur L. i dr. Uskorennoye sozrevaniye, i patologicheskaya morfologiya pochek u nedonoshennykh novorozhdennykh. [Ac-

celerated maturation and pathological morphology in premature newborn kidneys]. J Am Soc Nephrol. 2011; 22: 1365–74. (in Russian).

11. Tsmokalyuk Ye.N., Maslyakova G.N. Immunogistokhimicheskiye markery v diagnostike, stadirovani i prognoze razlichnykh form urogenital'noy kartsinomy. [Immunohistochemical markers in the diagnosis, staging and prognosis of various forms of urogenital carcinoma]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2011; 6. (in Russian).

## ГЕНЕЗ ВЕРХНЕГО БРЫЖЕЕЧНОГО ЛИМФОКОЛЛЕКТОРА

© *Евгения Алексеевна Шуркус<sup>1</sup>, Владимир Эдуардович Шуркус<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

<sup>2</sup>Международный морфологический центр. 192019, Санкт-Петербург, Мельничная ул., д. 20А

**Контактная информация:** Евгения Алексеевна Шуркус — доцент кафедры морфологии человека.

E-mail: Lermount-27@mail.ru

**РЕЗЮМЕ:** **Цель исследования:** изучить особенности строения верхнего брыжеечного лимфоколлектора на этапах становления и механизмы его преобразований. **Материалы и методы:** изучены серийные срезы 30 трупов эмбрионов и плодов человека 5–11 недель, окрашенные гематоксилином–эозином, по Ван-Гизону и Вейгерту, с дополнительным использованием графической реконструкции. **Результаты:** на этапах становления верхний брыжеечный лимфоколлектор последовательно представлен зачатками, парными лимфатическими каналами, лимфатическими мешками с зачатками узлов и безузловыми отрезками каналов. Частичная деструкция русла верхней брыжеечной вены при спирализации тощей, подвздошной и правой половины толстой кишки является пусковым фактором развития лимфоколлектора. Зачатки появляются *in situ* у плодов 9-й недели и представлены вторичными экскавациями в соединительной ткани на месте разрушающихся вен. Парные каналы (первичные лимфатические структуры) оформляются при слиянии множественных зачатков и отличаются от них своей непрерывностью и оформлением выстилки из лимфатических эндотелиоцитов. Зачатки узлов возникают из экстралимфатических скоплений мезенхимных клеток. Они инвагинируют в просвет лимфатических каналов и сливаются друг с другом по типу «конец в конец», «конец в бок» и «бок в бок». Парные каналы по ходу верхних брыжеечных кровеносных сосудов и проксимальных отрезков их ветвей и притоков расширяются и сливаются в непарные материнский и дочерние лимфатические мешки. Вместе с зачатками узлов они окружают со всех сторон массивы стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения, верхние брыжеечные кровеносные сосуды и на части протяжения их ветви и притоки. В формирующихся при этом сосудисто-нервных пучках лимфатические мешки с зачатками узлов занимают самое поверхностное положение. Глубже залегают массивы стволов нервных сплетений, а еще глубже в окружении нервов — артериальные и венозные сосуды.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вены, артерии, лимфатические зачатки и мешки, лимфатические узлы, сосудисто-нервные пучки.

## GENESIS OF THE SUPERIOR MESENTERIC LYMPH COLLECTOR

© *Evgenia A. Shurkus<sup>1</sup>, Vladimir E. Shurkus<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Northwest State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41

<sup>2</sup>International Morphological Center. 192019, St. Petersburg, Mill str., d. 20A

**Contact information:** Evgenia A. Shurkus — Associate Professor, Department of Human Morphology.

E-mail: Lermount-27@mail.ru

**ABSTRACT: Purpose research** — to study the structural features of the superior mesenteric lymph collector at the stages of formation and transformation mechanisms. **Material and methods:** serial sections of 30 corpses human embryos and fetuses of 5–11 weeks, stained with hematoxylin–eosin, according to Van-Gieson and Weigert, with additional use of graphic reconstruction, were studied. **Results:** at the formation stages, the superior mesenteric lymph collector is consistently represented by primordia, paired lymphatic ducts, lymphatic sacs with primordial nodules, and nodeless duct segments. Partial destruction of the upper mesenteric vein channel during the spiralization of the jejunum, ileal, and right half of the colon is the trigger factor for the development of

the lymph collector. The rudiments appear in situ in the fetuses of the 9<sup>th</sup> week and are represented by secondary excavations in the connective tissue at the site of collapsing veins. Paired channels (primary lymphatic structures) are formed during the fusion of multiple primordia and differ from them in continuity and the design of the lining of the lymphatic endotheliocytes. Rudiments of the nodes arise from extra-lymphatic accumulations of mesenchymal cells. They invaginate into the lumen of the lymphatic channels and merge with each other according to the type end to end, end to side and side to side. Paired channels along the upper mesenteric blood vessels and proximal segments of their branches and tributaries expand and merge into unpaired maternal and daughter lymphatic sacs. Together with the primordia of the nodes, they surround on all sides the arrays of trunks of the superior mesenteric nerve plexus, the superior mesenteric blood vessels, and their branches and tributaries for parts of their length. In the resulting neurovascular bundles, the lymphatic sacs with the rudiments of the nodes occupy the most superficial position. Arrays of trunks of nerve plexuses lie deeper, and even deeper surrounded by nerves — arterial and venous vessels.

**KEY WORDS:** veins, arteries, lymphatic rudiments and sacs, lymph nodes, neurovascular bundles.

## ВВЕДЕНИЕ

Брыжеечные лимфатические узлы и соединяющие их сосуды у плодов 15 недель и старше подробно изучены [2, 4, 6]. О верхнем брыжеечном лимфатическом русле в раннем плодном периоде достоверно известно немного. Гипотетически допускают причастность к их развитию ретроперитонеального лимфатического мешка [6, 10, 11], брыжеечного сплетения поясничной области [9], межклеточных щелей и каналов в мезенхиме [1]. Противоречива информация по генезу зачатков узлов [3, 5, 7, 8], при этом нет четких сведений о строении брыжеечного лимфатического русла на этапе, предшествующем появлению зачатков узлов, и изменению его архитектоники при их развитии. Не описаны топические взаимоотношения лимфатического, нервного, артериального и венозного компонентов в составе формирующихся сосудисто-нервных пучков. На вопрос как формируется и какие особенности строения имеет верхний брыжеечный лимфоколлектор в раннем плодном периоде, убедительного ответа нет. Между тем важность такой информации не вызывает сомнений. Она является базисной для регистрации преобразований на последующих этапах онтогенеза.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности строения верхнего брыжеечного лимфоколлектора на этапах становления и механизмы его преобразований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Серийные срезы 30 трупов эмбрионов и плодов человека 5–11 недель, окрашенные гематок-

силином–эозином, по Ван-Гизону и Вейгерту, дополненные графической реконструкцией.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Верхний брыжеечный лимфоколлектор на этапах становления последовательно представлен зачатками (плоды 9-й недели), парными лимфатическими каналами (плоды 10 недель), верхним брыжеечным и дочерними лимфатическими мешками с зачатками узлов и впадающими в них безузловыми отрезками парных каналов (плоды 11 недель). Появление зачатков путей обусловлено выключением из кровотока и разрушением слепых карманов верхней брыжеечной вены и ее притоков, которые формируются при спирализации тощей, подвздошной и правой половины толстой кишки. Их тонкая стенка, образованная слоем эндотелия, на промежуточном этапе деструкции образована дегенерирующими венозными эндотелиоцитами и частично клетками эмбриональной соединительной ткани. По его завершении на месте этих вен оформляются лимфатические зачатки в виде трехмерных экскаваций в соединительной ткани брыжейки. Из-за открытой связи с интерстициальным пространством лимфатические зачатки по ходу ствола и ветвей верхней брыжеечной артерии увеличиваются и сливаются. По диаметру они в 1,5–2 раза крупнее близлежащих персистирующих вен и сливаются в протяженные каналы.

Парные лимфатические каналы отличаются от зачатков непрерывностью и оформлением выстилки из лимфатических эндотелиоцитов. В общей брыжейке тощей, подвздошной и правой половины толстой кишки они залегают по бокам артериальных и венозных сосудов и местами связаны друг с другом косыми и попе-



речными анастомозами. Их соединения с первичными лимфатическими структурами бассейнов чревного ствола и нижней брыжеечной артерии появляются на месте разрушающейся части внутрисистемных анастомозов воротной вены, а с ретроперитонеальным лимфатическим мешком поясничной области — межсистемных порто-субкардинальных анастомозов. Они тоже вено-мезенхимного происхождения.

Зачатки узлов формируются из экстралимфатических скоплений мезенхимных клеток. Они инвагинируют в просвет лимфатических каналов и окружаются их эндотелиальной выстилкой с трех и четырех сторон. В полости лимфатических каналов разрастаются в продольном, поперечном и сагиттальном направлениях (*intussusceptive lymphangiogenesis*). При этом сближаются и сливаются друг с другом по типу «конец в конец», «конец в бок» и «бок в бок». В результате появляются протяженные лентовидные и сегментированные агрегации зачатков узлов, а также конгломераты неправильной геометрической формы. Парные лимфатические каналы по ходу верхней брыжеечной артерии и вены расширяются и сливаются в непарный верхний брыжеечный лимфатический мешок. В виде двухслойной манжетки он окружает со всех

сторон массивы стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения, одноименные кровеносные сосуды и вместе с зачатками узлов становится компонентом сосудисто-нервного пучка. Возрастает и калибр проксимальных отрезков парных интестинальных, ободочных и подвздошно-ободочного лимфатических каналов, преобразующихся в непарные дочерние лимфатические мешки. Вместе с зачатками узлов они циркулярно окружают проксимальные отрезки ответвлений верхнего брыжеечного нервного сплетений, дочерних ветвей верхней брыжеечной артерии и притоков верхней брыжеечной вены (рис. 1).

Наружная стенка верхнего брыжеечного и дочерних мешков прилежит к подбрюшинной клетчатке общей брыжейки тонкой и правой половины толстой кишки, а внутренняя — к массивам стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения. В составе верхнего брыжеечного сосудисто-нервного пучка лимфатический мешок с зачатками узлов занимает самое поверхностное положение. Глубже залегают массивы стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения, а еще глубже в окружении нервов — верхняя брыжеечная артерия и вена. Внутри массивного верхнего брыжеечного нервного сплетения находятся также на-

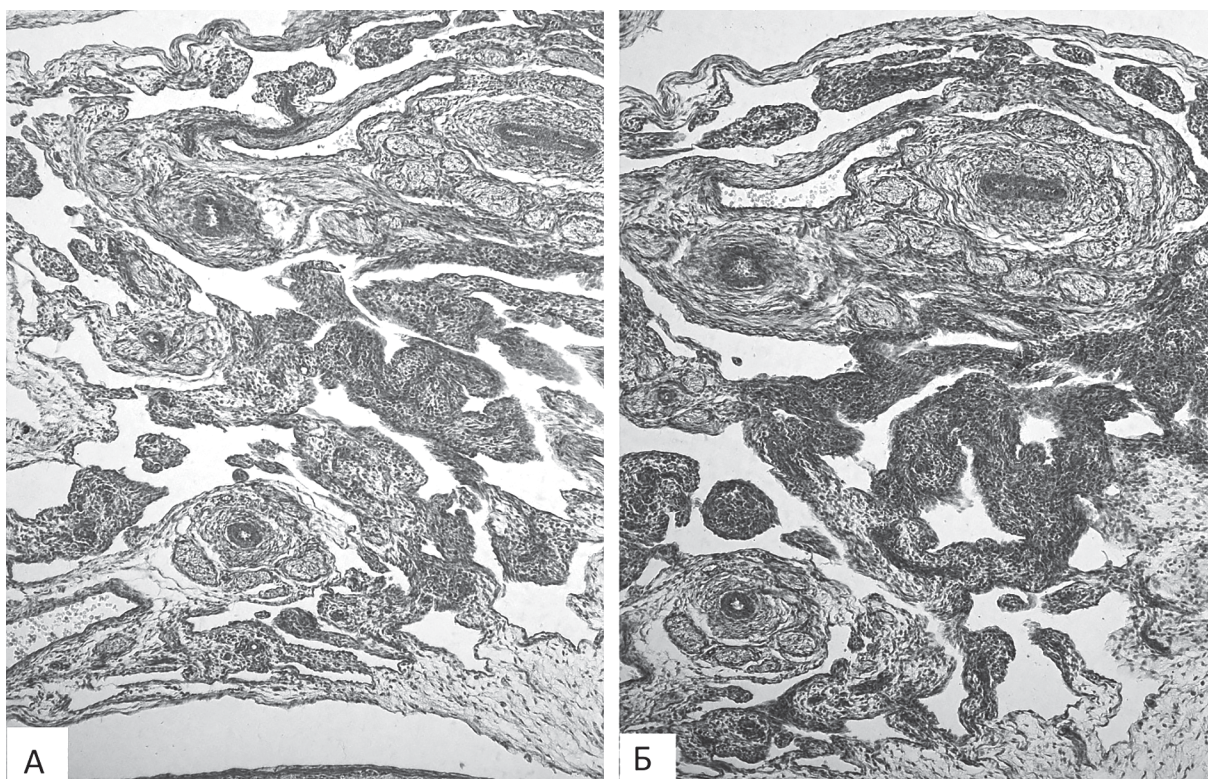


Рис. 1. Верхний брыжеечный лимфоколлектор. Изолированные зачатки узлов в вентральной части (А, Б), сегментированные (А) и лентовидные агрегации (Б) в дорсальной. Плод 11 недель. Окраска гематоксилином–эозином. Об. 10, ок. 10



чальные отрезки интестинальных, ободочных и подвздошно-ободочной артерий до их вступления в дочерние сосудисто-нервные пучки. Соответственно, уровень начала ветвей верхней брыжеечной артерии и проксимальные границы дочерних сосудисто-нервных пучков не соответствуют друг другу: дочерние пучки выявляются дистальнее начала одноименных артериальных ветвей. В интестинальных, ободочных и подвздошно-ободочном сосудисто-нервных пучках, поперечный размер которых намного меньше материнского, лимфатические мешки с зачатками узлов тоже занимают поверхностное положение. Однако из-за менее плотного распределения нервных стволов кровеносные сосуды в них часто имеют мозаичные контакты с внутренней стенкой мешков. Они более характерны для вен.

Топография соединений дочерних мешков с материнским отличается особенностями. Первый интестинальный мешок связан с левой боковой, а второй — с левой вентролатеральной поверхностью верхнего брыжеечного мешка. Расположенные ниже интестинальные мешки имеют соустья с левой заднебоковой и задней его поверхностью. Из двух-трех самых нижних мешков один располагается слева от подвздошно-кишечной части верхнего брыжеечного мешка (вентролатеральный), а второй (дорсолатеральный) — позади него. Вентролатеральный мешок своей передней полукруглостью связан с таковой верхнего брыжеечного лимфатического мешка. Смежные полости и задняя порция дорсолатерального мешка вливаются узким общим соустьем в левую заднебоковую часть подвздошно-кишечной порции верхнего брыжеечного мешка. Только на вышележащих срезах это соустье становится более широким. С правой же боковой порцией верхнего брыжеечного мешка связаны подвздошно-ободочный и непостоянный правый ободочный мешки, а с вентромедиальной — средний.

В соустьях материнского и дочерних лимфатических мешков сливаются близлежащие зачатки узлов смежных анатомических групп: верхних брыжеечных и проксимальных интестинальных, верхних брыжеечных и главных подвздошно-ободочных, верхних брыжеечных и главных ободочных. Выявлены также сливные агрегации зачатков узлов не двух, а одновременно трех анатомических групп — интестинальных, верхних брыжеечных и подвздошно-ободочных. Они представлены конгломератом позади верхней брыжеечной артерии в зоне слияния с главными подвздошно-ободочными узлами (рис. 2).

В бассейне ветвления второй кишечной артерии в конце раннего плодного периода имеются изолированные и лентовидные сливные агрегации зачатков узлов средней (промежуточной) группы. Однако они выявляются в одном из парных каналов и еще не приводят к образованию типичного сосудисто-нервного пучка. Этим отличаются от таковых в бассейне ветвления подвздошно-ободочной артерии, которые в пучке образуют единый массив с зачатками узлов главной группы, а они — с верхними брыжеечными. Зачатков же узлов у кишечного края брыжейки (периферической группы), равно как и большинства промежуточных, у плодов 11 недель еще нет.

Центральная часть верхнего брыжеечного лимфоколлектора у плодов 11 недель залегает впереди поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. Ее верхняя граница соответствует месту слияния с верхним брыжеечным средним ободочным мешком, а нижняя — двух верхних интестинальных мешков. Это самый широкий отрезок верхнего брыжеечного лимфоколлектора. Он расположен слева от срединной линии и окружает со всех сторон наиболее массивную часть верхнего брыжеечного нервного сплетения. Здесь в конце раннего плодного периода выявляется и самая крупная сливная агрегация зачатков узлов кольцевидной формы. Это кольцо разомкнуто только слева, в зоне слияния двух верхних интестинальных мешков с верхним брыжеечным (рис. 3).

В вентральной и дорсальной порциях верхнего брыжеечного мешка чуть выше имеются также изолированные и разнокалиберные сливные агрегации сегментированной формы. В медиальной части (справа от верхней брыжеечной вены) залегают несколько менее крупных зачатков. Один из них на передней поверхности головки поджелудочной железы сливается с таковым главных средних ободочных узлов. Весь комплекс зачатков узлов в центральной части верхнего брыжеечного лимфоколлектора можно рассматривать как аналог *pancreas aselli*. Он находится на пути отведения лимфы от всей тощей, подвздошной и правой половины толстой кишки. Отток в поясничное русло обеспечивают лимфатические пути по ходу начального отрезка верхней брыжеечной артерии. Они находятся позади головки поджелудочной железы и представлены каналами с изолированными и сливными зачатками узлов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В раннем плодном периоде онтогенеза человека верхний брыжеечный лимфоколлектор

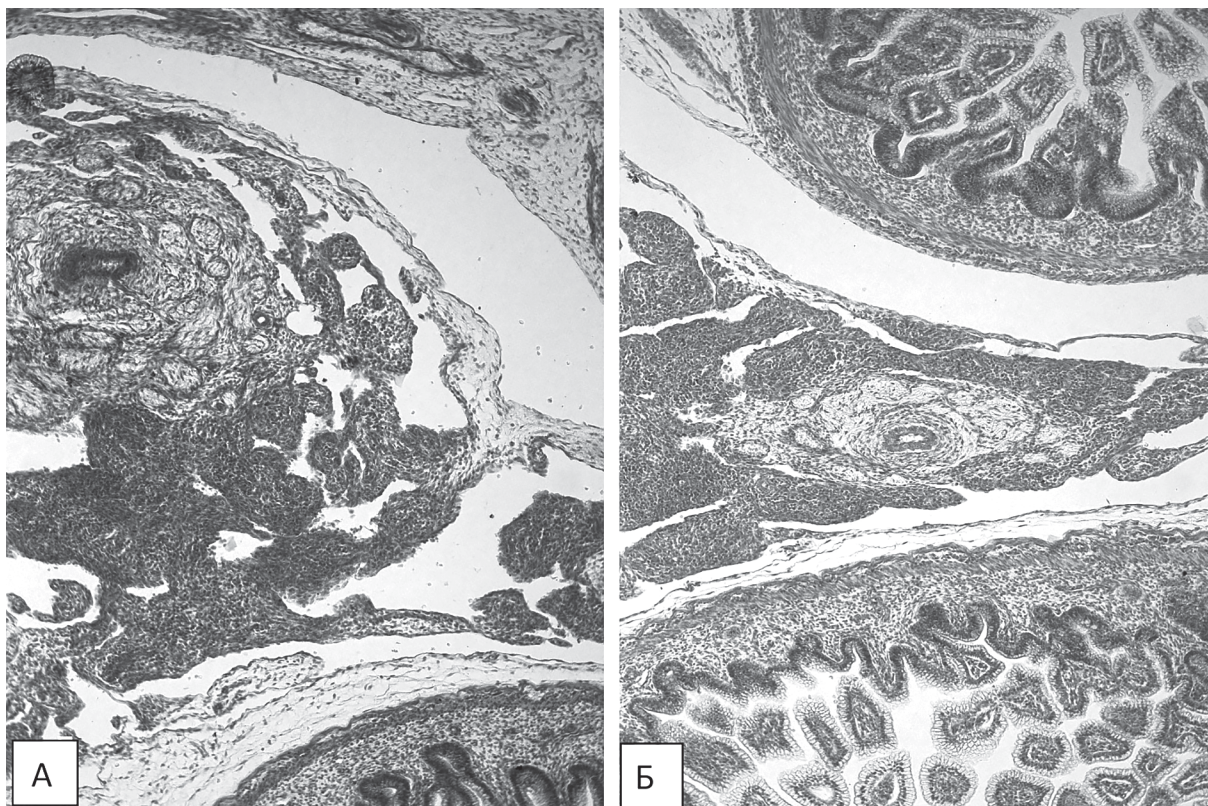


Рис. 2. Конгломераты зачатков верхних брыжеечных (А) и главных подвздошно-ободочных узлов (Б). Плод 11 недель. Окраска гематоксилином–эозином. Об. 10, ок. 10

последовательно представлен зачатками (плоды 9-й недели), парными лимфатическими каналами (плоды 10 недель), верхним брыжеечным, интестинальными, подвздошно-ободочным, правым и средним ободочными мешками с зачатками узлов и безузловыми отрезками парных лимфатических каналов (плоды 11 недель). Пусковым фактором его развития служит процесс частичной деструкции русла верхней брыжеечной вены, а морфологическим маркером — дегенерирующий и сливающийся эндотелий вен. Зачатки брыжеечных путей не вырастают в брыжейку из лимфатических структур поясничной области, а формируются *in situ* на базе разрушающейся части русла верхней брыжеечной вены (полость) и клеток эмбриональной соединительной ткани (первичная выстилка). Парные лимфатические каналы образуются при слиянии множества зачатков и оформлении выстилки из лимфатического эндотелия. Они не венозного или мезенхимного, а вено-мезенхимного происхождения. Зачатки узлов имеют инвагинационный механизм формирования из экстралимфатических скоплений мезенхимных клеток. В полости каналов они сливаются по типу «конец в конец», «конец в бок» и «бок в бок». Парные лимфатические каналы при этом рас-

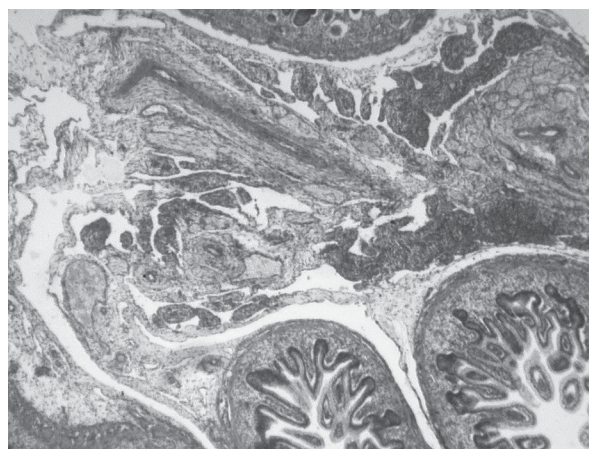


Рис. 3. Зачатки интестинальных и верхних брыжеечных узлов в центральной части верхнего брыжеечного лимфоколлектора. Плод 11 недель. Окраска гематоксилином–эозином. Об. 10, ок. 10

ширяются и преобразуются в непарные висцеральные мешки. Они окружают двухслойной манжеткой массивы стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения, верхнюю брыжеечную артерию и вену, а также проксимальные отрезки их ветвей и притоков. В содружественно формирующихся сосудисто-нервных пучках лимфатические мешки с зачатками уз-



лов занимают поверхностное положение, глубже находятся массивы стволов нервных сплетений, а еще глубже в их окружении проходят артериальные и венозные сосуды. В конце раннего плодного периода самые крупные размеры имеет центральная часть верхнего брыжеечного лимфоколлектора. Она расположена в брыжейке впереди двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, между местами впадения в верхний брыжеечный мешок среднего ободочного и двух верхних интестинальных лимфатических мешков. Зачатки узлов этого уровня, в том числе самая крупная сливная агрегация кольцевидной формы, находятся на пути отведения лимфы от всей тощей, подвздошной и правой половины толстой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов. Киев: Здоров'я; 1991.
2. Галеева Э.Н. Топографо-анатомические особенности становления брыжеечных лимфатических узлов во втором триместре беременности. Оренбургский медицинский вестник. 2015; 111-2(10): 11–5.
3. Долгова М.А. Развитие соединительнотканной стромы и кровеносных сосудов лимфатических узлов плода человека. Арх. анат. 1967; 52(7): 97–103.
4. Красовский Г.Т. Возрастная анатомия вне органного аппарата тонкой кишки. Арх. анат. 1963; 45(11): 71–80.
5. Пола А.П., Угримова В.Е. Развитие лимфатических узлов брыжеечных отделов кишечника у человека. Материалы 9-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Часть 1. Возрастная морфология. М.: Медицина; 1969: 360–1.
6. Спилов М.С. Классификация лимфатических узлов брюшной полости человека. Киев: Государственное изд-во УССР; 1959.
7. Томилина Л.А. Развитие и цитоархитектоника регионарных лимфатических узлов в антенатальном периоде. Научные труды Ивановского мед. ин-та. Иваново. 1973; 1: 68–71.
8. Bailey R.P., Weiss L. Ontogeny of human fetal lymph nodes. Amer. J. Anat. 1975; 142(1): 15–27.
9. Putte S.C.J. van der. The development of the Lymphatic System in Man. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1975: 3–60.
10. Sabin F.R. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as wholly. Amer. J. Anat. 1909; 9: 43–93.
11. Töndury G., Kubik St. Zur Ontogenese des Lymphatischen System. Handbuch der Allgemeinen Pathology. Bd. III/6. Lymphgefäßsystem. Lymph Vessels system. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1972: 1–38.

## REFERENCES

1. Bobrik I.I., Shevchenko Ye.A., Cherkasov V.G. Razvitiye krovenosnykh i limfaticeskikh sosudov. [Development of blood and lymph vessels]. Kiyev: Zdorov'ya; 1991. (in Russian).
2. Galeyeva E.N. Topografo-anatomicheskiye osobennosti stanovleniya bryzheychnykh limfaticeskikh uzlov vo vtorom trimestre beremennosti. [Topographic and anatomical features of the formation of mesenteric lymph nodes in the second trimester of pregnancy]. Orenburgskiy meditsinskiy vestnik. 2015; 111-2(10): 11–5. (in Russian).
3. Dolgova M.A. Razvitiye soyedinitel'notkannoy stromy i krovenosnykh sosudov limfaticeskikh uzlov ploda cheloveka. [Development of the connective tissue stroma and blood vessels of the lymph nodes of the human fetus]. Arkh. anat. 1967; 52(7): 97–103. (in Russian).
4. Krasovskiy G.T. Vozrastnaya anatomiya vne organno-go apparata tonkoy kishki. [Age anatomy outside the organ apparatus of the small intestine]. Arkh. anat. 1963; 45(11): 71–80. (in Russian).
5. Pola A.P., Ugrimova V.Ye. Razvitiye limfaticeskikh uzlov bryzheychnykh otelov kishechnika u cheloveka. [Development of lymph nodes in the mesenteric intestine in humans]. Materialy 9-y nauchnoy konferentsii po vozrastnoy morfologii, fiziologii i biokhimii. Chast' 1. Vozrastnaya morfologiya. Moscow: Meditsina Publ.; 1969: 360–1. (in Russian).
6. Spirov M.S. Klassifikatsiya limfaticeskikh uzlov bryushnoy polosti cheloveka. [Classification of lymph nodes in the human abdominal cavity]. Kiyev: Gosudarstvennoye izd-vo USSR; 1959. (in Russian).
7. Tomilina L.A. Razvitiye i tsitoarkhitektonika regionalnykh limfaticeskikh uzlov v antenatal'nom periode. [Development and cytoarchitectonics of regional lymph nodes in the antenatal period]. Nauchnyye trudy Ivanovskogo med. in-ta. Ivanovo. 1973; 1: 68–71. (in Russian).
8. Bailey R.P., Weiss L. Ontogeny of human fetal lymph nodes. Amer. J. Anat. 1975; 142(1): 15–27.
9. Putte S.C.J. van der. The development of the Lymphatic System in Man. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1975: 3–60.
10. Sabin F.R. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as wholly. Amer. J. Anat. 1909; 9: 43–93.
11. Töndury G., Kubik St. Zur Ontogenese des Lymphatischen System. Handbuch der Allgemeinen Pathology. Bd. III/6. Lymphgefäßsystem. Lymph Vessels system. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1972: 1–38.



## ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ СТРОЕНИЯ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА

© Галина Алексеевна Спирина

Уральский государственный медицинский университет. 620000, Екатеринбург, Репина ул., 3

**Контактная информация:** Галина Алексеевна Спирина — профессор кафедры анатомии человека.

E-mail: profspirina@yandex.ru

**РЕЗЮМЕ:** На 501 препарате сердца плодов, детей, взрослых людей обоего пола общепринятыми морфологическими методами проведен анализ вариантов строения частей межжелудочковой перегородки и связанных с ними предсердно-желудочкового узла, одноименного пучка, его ножек. У плодов и в постнатальном периоде онтогенеза выявлены аналогичные варианты соответствия проводящей системы и сердца. Вариабельность линейных размеров и формы синусной части межжелудочковой перегородки обуславливает у лиц одного возраста разную длину и величину угла положения предсердно-желудочкового пучка, его ножек. Форма синусной части межжелудочковой перегородки, соотношение ее параметров могут быть взяты для превентивной оценки длины предсердно-желудочкового пучка при обычном развитии сердца без предварительного его выделения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердце, межжелудочковая перегородка, проводящая система, варианты строения

## INDIVIDUAL VARIABILITY OF THE STRUCTURE OF THE INTERVENTRICULAR SEPTUM OF THE HUMAN HEART

© Galina A. Spirina

Ural State Medical University. 620000, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 3

**Contact information:** Galina A. Spirina — Professor Department of Anatomy. E-mail: profspirina@yandex.ru

**ABSTRACT:** An analysis of structural options for interventricular septum and the corresponding parts of the cardiac conducting system was carried out on a 501 preparation of the heart of fetuses, children, and adults of both sexes. In fetuses and in the postnatal period of ontogenesis of the conducting system and the heart were revealed. The variability of the linear dimensions and shape of the sinus part causes in individuals of the same age a different length and angle of the position of the atrioventricular bundle and its bundles. The shape of the sinus part of the interventricular septum, the ratio of its parameters can be taken for a preventive assessment of the length of the atrioventricular bundle during normal heart development without first isolating it.

**KEY WORDS:** heart, interventricular septum, conducting system, structural options

### ВВЕДЕНИЕ

Одно из наиболее важных образований сердца — межжелудочковая перегородка (МЖП). Согласно международной анатомической терминологии (М.: Медицина, 2003) имеются лишь мышечная и перепончатая ее части. Однако ряд

исследователей [2, 5, 7, 8, 9] мышечную часть МЖП, исходя из эмбрионального развития, подразделяют на синусную (входную), трабекулярную и конусную (выходную) части. По мнению A.C.G. Wenink [10], следует различать собственно МЖП и дополнительные ее структуры. С учетом геометрии последней логичнее делить МЖП

на приточную и выводную. Приточная перегородка содержит синусную и трабекулярную части, выводная — переднюю и конусную перегородки. В литературе уделено недостаточно внимания индивидуальной изменчивости размеров и формы частей МЖП, в том числе у плодов. Г. Э. Фальковским, И. И. Беришвили [7] у новорожденных выявлено постоянство соотношения размеров частей правой стороны МЖП независимо от размеров сердца, небольшая вариабельность их параметров. Согласно авторам, синусная часть занимает около половины отдела притока правого желудочка, ее длина равна ширине. Трабекулярная часть охватывает около половины отдела оттока. Только в работе А. Ф. Синева, Л. Д. Крымского [5] изучение характеристик частей МЖП проведено во взаимосвязи с индексом сердца. Авторами выявлены разные соотношения между параметрами частей МЖП на правой и левой ее сторонах. Изучение формы и линейных размеров синусной части МЖП представляет интерес как сопряженной с желудочковой частью предсердно-желудочкового пучка. А. И. Струков [6] отмечает, что усиление функциональной и структурной взаимозависимости между органами развивающегося организма, изменения в одних органах приводят к изменениям в других и называются корреляцией, а связи между такими органами — коррелятивными. Исходными в процессах индивидуального развития являются геномные корреляции, основанные на взаимодействии сцеплений генов в генотипе. Исследованиями А. Ф. Синева, Л. Д. Крымского [5] установлена коррелятивная связь между синусной частью МЖП и предсердно-желудочковым пучком. Авторами описаны три типа анатомического соответствия проводящей системы (ПСС) и сердца в постнатальном периоде развития. Однако до настоящего времени недостаточно изучена индивидуальная изменчивость строения частей МЖП в онтогенезе и сопряженных с ними предсердно-желудочкового пучка, его ножек.

## ЦЕЛЬ

Изучение индивидуальной изменчивости структурной организации МЖП в онтогенезе во взаимосвязи с желудочковой частью ПСС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании использован 501 препарат сердца лиц (от плодов 12–32 недель до 90 лет), умерших от несчастных случаев или сомати-

ческих заболеваний при отсутствии у них пороков сердца, заболеваний легких, почек. Возраст плодов определялся измерением теменно-пяточной длины, размеров головы с последующим переводом по таблицам расчетов [4]. В постнатальном периоде развития изучаемый материал распределен соответственно схеме, рекомендованной Институтом возрастной физиологии АПН [3]. Определялись параметры сердца. Для морфометрических измерений частей МЖП важно определить их границы. Схема топографии МЖП и ее деление на части представлены рядом авторов [2, 5, 9]. Границы синусной части МЖП со стороны правого желудочка соответствуют перегородочной створке трехстворчатого клапана и ее сухожильным хордам [5, 8, 9]. После оценки формы и параметров синусной части правой стороны МЖП производились макромикроскопическое препарирование предсердно-желудочкового отдела ПСС, морфометрическое исследование предсердно-желудочкового узла, одноименного пучка, его ножек. Полученные при измерении абсолютные цифровые значения переводили в соотношения. Изучение возможной возрастной трансформации формы синусной части МЖП, ее связи с индексом сердца, проводилось путем составления таблиц сопряженности и использования  $\chi^2$ -критерия Пирсона [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным данным, в препаратах сердца с одинаковым индексом обнаружены разные формы синусной части МЖП. В 40,3% сердец с индексом 0,8–0,95 синусная часть МЖП на правой ее стороне имела форму квадрата, в 38,2% — прямоугольника, в 10,5% наблюдений она была неправильной четырехугольной формы, в 11% случаев — пятиугольной формы. При прямоугольной форме синусной части МЖП ее ширина: а) незначительно преобладает над ее длиной (в 1,1–1,14 раза); б) превышает длину в 1,2–1,25 раза (42,9% наблюдений); в 1,3–1,4 раза (33,3% препаратов); редко — в 1,5 раза. Путем составления таблиц и вычисления  $\chi^2$  установлено, что частота распределения отдельных форм синусной части МЖП у плодов, новорожденных, грудных детей не зависит от возраста и индекса сердца. Одинаковая форма синусной части МЖП отмечена при разных индексах сердца с разными комбинациями соотношения между длиной отделов и притока желудочков. Обна-

ружено, что количественные параметры частей МЖП не зависят от размеров сердца, что согласуется с данными Г. Э. Фальковского, И. И. Беришвили [7]. Вариабельность морфометрических характеристик частей МЖП, сочетания соотношений длины и ширины отделов притока и оттока желудочков отмечена в постнатальном периоде онтогенеза в препаратах сердца с разными индексами в пределах одной возрастной группы.

Обнаружено, что каждому варианту структурной организации желудочков сердца, МЖП соответствует совокупность конкретных характеристик сопряженных с ними частей ПСС, выражающих изменения их положения, размеров и формы. Три типа анатомического соответствия ПСС и сердца (40,3% наблюдений), которые отмечались нами, совпадают с описанием их в исследовании А. Ф. Синева, Л. Д. Крымского [5]. Между перечисленными типами имеются многочисленные варианты, относящиеся к промежуточным формам. В своем исследовании мы стремились выявить характеристики наиболее часто встречающихся промежуточных форм анатомического соответствия ПСС и сердца с учетом строения последнего. Создается впечатление, что для определения анатомического типа ПСС не так важно выявление соотношения между длиной отделов притока и оттока желудочков, индекса сердца. Важнее оценить форму синусной части и определить соотношение параметров частей МЖП, с которыми топографически связаны части ПСС. Установлено, что с 12 недель внутриутробного развития промежуточные разновидности анатомического соответствия ПСС и сердца преобладают над типовыми. У плодов и в постнатальном периоде онтогенеза выявлены одинаковые разновидности соответствия ПСС и сердца. В 40,3% препаратов сердца с индексом 0,8–0,95 обнаружен I тип этого соответствия. В остальных 59,7% препаратов выявлены промежуточные формы этого соответствия. При промежуточных разновидностях анатомического соответствия ПСС и сердца между I–II типами предсердно-желудочковый узел располагался на центральном фиброзном теле, желудочковая часть предсердно-желудочкового пучка — на вершине мышечного гребня синусной части МЖП под углом 20° к горизонтальной плоскости. Варьирует величина углов отхождения от предсердно-желудочкового пучка правой и левой ножек, конфигурация начальной части правой и переднего края неветвящейся части левой ножек.

Оказалось, что независимо от величины пропорции соотношения между длиной отделов притока и оттока желудочков, при одинаковых форме и соотношении параметров синусной части, конфигурация, углы отхождения начальных частей ножек похожи по своим характеристикам. Представляется возможным выделить наиболее частые промежуточные разновидности анатомического соответствия ПСС и сердца в препаратах с индексом 0,8–0,95. При соотношении между длиной отделов притока и оттока желудочков (1:1,2 и 1:1), характерных для I типа, синусная часть МЖП в форме прямоугольника с преобладанием ширины над длиной в 1,15–1,3 раза. Соотношения ее параметров с таковыми трабекулярной и конусной частей характерны для строения желудочков при II типе. Начальные части ножек образуют с предсердно-желудочковым пучком углы 130°, вогнуты кпереди. При изменении соотношения длины отделов притока и оттока только правого желудочка (1:1,3): а) синусная часть пропорционально развита, имеется пропорциональное соотношение частей МЖП. Начальные части ножек отходят от предсердно-желудочкового пучка (ПЖП) под углом 105°, слегка выпуклые кпереди; б) синусная часть МЖП на правой стороне прямоугольной формы с преобладанием ширины над длиной в 1,15–1,36 раза, изменением пропорции соотношения ее параметров с трабекулярной и конусной частями. Начальная часть правой и передний край неветвящейся части левой ножек образуют с ПЖП углы 110–130°, вогнуты кпереди; в) изменение пропорции соотношения между длиной отделов притока и оттока только у левого желудочка (1:1,17–1,2). Ширина синусной части МЖП преобладает над ее длиной в 1,1–1,17 раза. Для частей МЖП на левой ее стороне характерны промежуточные характеристики между I–II типами. Начальная часть правой ножки образует с ПЖП угол 100–105°, выпуклая кпереди. Угол отхождения левой ножки от ПЖП — 120°, передний край ее неветвящейся части слегка вогнут кпереди. В препаратах сердца с индексом 0,8–0,95 с соотношением между длиной отделов притока и оттока желудочков, характерных для II типа (1:1,2–1,3 и 1:1,2): а) синусная часть в форме квадрата с изменением соотношения между длиной трабекулярной и конусной, шириной синусной и конусной частей МЖП, начальные части ножек образуют с ПЖП углы 100°, выпуклые кпереди; б) ширина синусной части МЖП на правой стороне в 1,1 раза преобла-



дает над ее длиной. Начальные части ножек образуют с ПЖП одинаковые по величине углы  $100\text{--}110^\circ$ . Передний край начальной части правой ножки почти прямой, у неветвящейся части левой ножки слегка вогнут кпереди. При прямоугольной форме синусной части МЖП с преобладанием ширины над длиной в 1,4 раза, топографо-анатомический тип желудочковой части ПСС похож по своим характеристикам на таковые при II типе анатомического соответствия ПСС и сердца. Начальные части ножек образуют с ПЖП углы  $120^\circ$ , вогнуты кпереди; в) пропорции соотношения длины отделов притока и оттока правого и левого желудочков —  $1:1,25$  и  $1:1,1$ . Синусная часть МЖП на правой стороне имеет пятиугольную форму с преобладанием длины над шириной. Отмечено изменение пропорций соотношения параметров синусной части с таковыми трабекулярной и конусной частей. Желудочковая часть ПЖП — на вершине мышечного гребня синусной части под углом  $25\text{--}30^\circ$  к горизонтальной плоскости. Начальные части ножек образуют с ПЖП равные по величине углы ( $140^\circ$ ), вогнуты кпереди.

В препаратах сердца с индексом  $0,96\text{--}1,05$  представляется возможным выделить 10 промежуточных разновидностей анатомического соответствия ПСС и сердца. При этом при пропорциональном развитии частей МЖП, ПСС имеет черты строения, аналогичные таковым при I типе анатомического соответствия ее и сердца. В преобладающем количестве препаратов сердца с индексом  $0,96\text{--}1,05$  части ПСС близки по своим характеристикам к таковым при II типе. Начальные части ножек образуют с ПЖП углы  $110\text{--}130^\circ$ , слегка вогнуты кпереди. Желудочковая часть ПЖП — на вершине мышечного гребня синусной части под углом  $20^\circ$  от уровня горизонтальной плоскости. В отдельных препаратах сердца с индексом  $0,96\text{--}1,05$  синусная часть МЖП на правой стороне неправильной четырехугольной формы с преобладанием ее длины, изменяется пропорция соотношения параметров частей МЖП. Желудочковая часть ПЖП — на вершине мышечного гребня под углом  $25\text{--}30^\circ$  к горизонтальной плоскости. Начальные части ножек образуют с ПЖП углы  $125\text{--}130^\circ$ , вогнуты кпереди. В 6,7% наблюдений препаратов сердца с индексом больше 0,8 желудочковая часть ПЖП — на вершине мышечного гребня синусной части МЖП под углом  $25\text{--}30^\circ$  от уровня горизонтальной плоскости. Передний край начальной части правой и неветвящейся части левой ножки почти прямые. Угол отхождения

ножек от ПЖП —  $140\text{--}160^\circ$ . При этом синусная часть МЖП на правой стороне неправильной четырехугольной или пятиугольной формы, отмечено непропорциональное соотношение ее параметров с трабекулярной и конусной частями.

В препаратах сердца с индексом  $1,1\text{--}1,3$  желудочковая часть ПСС более похожа по своим характеристикам на таковую при II или между II–III типами. При соотношении длины отделов притока и оттока правого желудочка ( $1:1,2\text{--}1,3$ ) и левого желудочка ( $1:1,14$ ), пятиугольной форме синусной части, непропорциональном соотношении ее параметров с трабекулярной и конусной частями, предсердно-желудочковый узел располагается впереди отверстия венозного синуса. Желудочковая часть ПЖП — на вершине мышечного гребня синусной части под углом  $35^\circ$  к горизонтальной плоскости. Начальная часть правой ножки образует с ПЖП угол  $160\text{--}180^\circ$ , прямая. Передний край неветвящейся части левой ножки вогнут кпереди, образует с ПЖП угол  $140\text{--}150^\circ$ . Во всех изученных возрастных группах, независимо от индекса сердца, преобладает разновидность, при которой синусная часть МЖП на правой ее стороне прямоугольной формы с преобладанием ширины над длиной в  $1,2\text{--}1,3$  раза. Длина отдела оттока правого желудочка превышает длину отдела его притока в  $1,2\text{--}1,3$  раза. У левого желудочка указанные отделы равнозначны по длине. Положение предсердно-желудочкового узла, желудочковой части одноименного пучка аналогично таковым при I, II типах анатомического соответствия ПСС и сердца. Начальные части ножек образуют с ПЖП углы  $110\text{--}130^\circ$ , вогнуты кпереди.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПЖП и синусная часть МЖП образуют коррелятивную пару. Анатомические характеристики ПЖП следует интерпретировать с учетом строения этой части. Вместе с тем диапазон изменчивости линейных размеров и формы синусной части неодинаков. При одной и той же форме синусной части (прямоугольной) отмечена вариабельность значений ее ширины и длины. Изменчивость соотношений между указанными параметрами обуславливает вариабельность длины ПЖП до анатомической бифуркации в пределах одной возрастной группы. Форма синусной части, соотношение ее параметров могут быть взяты для превентивной оценки длины ПЖП при

обычном развитии сердца без предварительного его выделения. У плодов и в постнатальном периоде онтогенеза наименьшая длина ПЖП до анатомической бифуркации обнаружена при квадратной форме синусной части, наибольшая — при пятиугольной форме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бейли Н. Статистические методы в биологии. Пер. с англ. М.: Мир; 1959.
2. Беришвили И.Н., Вахромеева М.Н., Джананян В.Л., Васильева В.А. Анатомия межжелудочковой перегородки сердца и анатомическая номенклатура. Арх. анат., гистол., эмбриол. 1991; 100(3): 23–5.
3. Маркосян А.А. (под ред.) Основы морфологии и физиологии организма детей и подростков. М.: Медицина; 1969: 6–7; 163–70.
4. Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста. Пер. с англ. М.: Медицина; 1971.
5. Синева А.Ф., Крымский Л.Д. Хирургическая анатомия проводящей системы сердца. АМН СССР. М.: Медицина; 1985.
6. Струков А.И., Хмельницкий О.К., Петленко В.П. Морфологический эквивалент функции. Методологические основы. М.: Медицина; 1983.
7. Фальковский Г.Э., Беришвили И.И. Морфометрические исследования нормального сердца новорожденного. Арх. Анат., гистол., эмбриол. 1982; 10: 79–85.
8. Anderson R.H., Ho S.Y., Becker A.E. The surgical anatomy of the conduction tissues. Thorax. 1983; 38(6): 408–20.
9. Goor D.A., Edwards J.E., Lillehei C.W. The development of the interventricular septum of the human heart; correlative morphogenetic study. Chest. 1970; 58(5): 453–67.
10. Wenink A. C. G. Components of the ventricular septum. Acta anat. 1977; 99(3): 324.

## REFERENCES

1. Beyli N. Statisticheskiye metody v biologii. [Statistical methods in biology]. Per. s angl. Moscow: Mir Publ.; 1959. (in Russian).
2. Berishvili I.N., Vakhromeyeva M.N., Dzhananyan V.L., Vasil'yeva V.A. Anatomiya mezhheludochkovoy peregorodki serdtsa i anatomicheskaya nomenklatura. [Anatomy of the interventricular septum and anatomical nomenclature]. Arkh. anat., gistol., embriol. 1991; 100(3): 23–5. (in Russian).
3. Markosyan A.A. (pod red.) Osnovy morfologii i fiziologii organizma detey i podrostkov. [Fundamentals of morphology and physiology of the organism of children and adolescents]. Moscow: Meditsina Publ.; 1969: 6–7; 163–70. (in Russian).
4. Potter E. Patologicheskaya anatomiya plodov, novorozhennykh i detey rannego vozrasta. [Pathological anatomy of fetuses, newborns and young children]. Per. s angl. Moscow: Meditsina Publ.; 1971. (in Russian).
5. Sinev A.F., Krymskiy L.D. Khirurgicheskaya anatomiya provodyashchey sistemy serdtsa. [Surgical anatomy of the cardiac conduction system]. AMN SSSR. Moscow: Meditsina Publ.; 1985. (in Russian).
6. Strukov A.I., Khmel'nitskiy O.K., Petlenko V.P. Morfologicheskii ekvivalent funktsii. [Morphological equivalent of a function]. Metodologicheskiye osnovy. Moscow: Meditsina Publ.; 1983. (in Russian).
7. Fal'kovskiy G.E., Berishvili I.I. Morfometricheskiye issledovaniya normal'nogo serdtsa novorozhennogo. [Morphometric studies of the normal heart of a newborn]. Arkh. Anat., gistol., embriol. 1982; 10: 79–85. (in Russian).
8. Anderson R.H., Ho S.Y., Becker A.E. The surgical anatomy of the conduction tissues. Thorax. 1983; 38(6): 408–20.
9. Goor D.A., Edwards J.E., Lillehei C.W. The development of the interventricular septum of the human heart; correlative morphogenetic study. Chest. 1970; 58(5): 453–67.
10. Wenink A.C.G. Components of the ventricular septum. Acta anat. 1977; 99(3): 324.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ УЧЕБНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ САМОЗАТВЕРДЕВАЮЩЕЙ ПОЛИМЕРНОЙ ГЛИНЫ

© Светлана Александровна Ульяновская, Дмитрий Васильевич Баженов, Анна Александровна Медведева, Наталья Валентиновна Блинова, Алла Олеговна Гайдукова, Ирина Олеговна Благодирова, Владимир Михайлович Калинин, Анна Александровна Бибикина, Ирина Николаевна Шабанова

Тверской государственный медицинский университет. 170000, г. Тверь, Советская ул., 4

**Контактная информация:** Ирина Николаевна Шабанова — ассистент кафедры анатомии.

E-mail: anatomichka-tver@yandex.ru

**РЕЗЮМЕ:** Цель — изготовление анатомических моделей структур промежности и развитие мануальных навыков у студентов, а также улучшение визуализации учебного материала по модулю «Мочевая и половые системы» для обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия». **Материалы и методы:** костные препараты таза, самозатвердевающая полимерная глина и акриловые краски. **Результаты и их обсуждение:** на кафедре анатомии Тверского государственного медицинского университета наряду с классическими методами обучения на натуральных анатомических препаратах применяются инновационные методы обучения с использованием имитационных моделей анатомических образований для повышения интереса к освоению анатомии, развития практических навыков и формирования клинического мышления у студентов младших курсов. Симуляционная модель воспроизводит объект изучения, полностью соответствует характеристикам биопрепаратов и дает большую информацию о нем. На данных препаратах наглядно представлены мышцы промежности, их начало, прикрепление и направление мышечных волокон. Это позволяет детальным образом изучить расположение органов малого таза и их сфинктерный аппарат, формирование сухожильного центра, мышцы мочеполовой и тазовой диафрагм, границы седалищно-прямокишечной ямки. **Выводы:** высокая наглядность данных моделей дает возможность не только детально рассмотреть виды соединений костей таза и его размеры, мышцы промежности, но также позволяет понять и изучить анатомию и топографию данной области. В ходе работы с моделями повышается заинтересованность студентов и отмечается улучшение качества и скорости усвоения учебного материала, развиваются творческие способности, что способствует формированию общепрофессиональной компетенции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** соединения костей таза, мышцы промежности, женский таз, мочева и половые системы.

## MODELING OF THE TEACHING ANATOMICAL PREPARATIONS WITH USING OF SELF-HARDENING POLYMER CLAY

© Svetlana A. Ulyanovskaya, Dmitry V. Bazhenov, Anna A. Medvedeva, Natalia V. Blinova, Alla O. Gaidukova, Irina O. Blagodirava, Vladimir M. Kalinichenko, Anna A. Bibikova, Irina N. Shabanova

Tver State Medical University. 170000, Tver, Sovetskaya str., 4

**Contact information:** Irina N. Shabanova — assistant of the Department of anatomy. E-mail: anatomichka-tver@yandex.ru



**ABSTRACT:** The goal is to prepare anatomical models of perineal structures and develop students' manual skills. And also, for improved visualization of educational material in the module "Urinary and sexual systems" for students studying at the medical and pediatric faculty. **Materials and methods:** bone preparations of the pelvis, self-hardening polymer clay and acrylic paints. **Results and discussion:** at the Department of anatomy of Tver State Medical University, along with classical methods of teaching on natural anatomical preparations we use innovative methods of teaching on imitative models of anatomical formations to increase interest in the development of anatomy, developing practical skills and boosting clinical thinking in undergraduate students. The simulation model reproduces the object of study, fully corresponds to the characteristics of biological products and gives more information about it. These preparations clearly show the perineal muscles, their origin, attachment and direction of the muscle fibers. This allows you to study the location of the pelvic organs and their sphincter apparatus, the formation of the tendon center, the muscles of the urogenital and pelvic diaphragms, the boundaries of the sciatic-rectal fossa. **Conclusions:** the high visibility of these models makes it possible not only to consider in detail the types of connections of the pelvic bones and its size, the perineal muscles. But it also allows you to understand and study the anatomy and topography of this area. In the process of working with models, students' interest in learning increases, the quality and speed of learning material is improved, and creative abilities are developed.

**KEY WORDS:** the junctions of the pelvic bones, the muscles of perineum, female pelvis, urinary and genital systems.

Дисциплина «Анатомия» входит в базовую часть Блока 1 основных профессиональных образовательных программ специалитета. Достижение конечных целей обучения невозможно без освоения в определенной последовательности получения знаний и умений на младших курсах медицинских вузов. В новом стандарте значительно повышены требования к уровню профессиональной подготовки выпускников вузов; к их готовности успешно решать основные задачи профессиональной деятельности в соответствии с установленными образовательными и профессиональными стандартами, что вызвало поиски более эффективных подходов к совершенствованию учебного процесса на кафедре анатомии [1].

Классический традиционный метод обучения анатомии — препарирование — не может быть полностью заменен другими, пусть даже самыми современными технологиями обучения и должен занимать большую часть в изучении дисциплины «Анатомия» [4].

В настоящее время кафедра, как и большинство медицинских вузов страны, испытывает большие сложности с получением трупного материала. Несмотря на это, обучение анатомии на практических занятиях ведется с использованием натуральных анатомических препаратов, которые, к сожалению, изнашиваются и теряют свою наглядность.

Для повышения интереса к освоению анатомии необычностью, а также развития практических навыков и формирования клинического мышления у студентов младших курсов

на кафедре используются инновационные методики обучения [2, 3], а также имитационные технологии.

Известно, что симуляционная модель воспроизводит объект изучения, замещает его и дает большую наглядную информацию о нем [5].

На кафедре анатомии ТГМУ в рамках работы студенческого научного общества под руководством преподавателей разрабатываются и создаются имитационные модели анатомических образований, строение которых полностью соответствует характеристикам биопрепаратов. Одним из таких препаратов является симуляционная модель таза, его суставов и связок, а также мышц промежности.

Изготовление модели обусловлено крайне трудным доступом при препарировании данной области и сложным, послойным его строением.

Препарат № 1 представляет собой натуральные кости таза, соединенный в единую конструкцию при помощи прерывных соединений — крестцово-подвздошных суставов, лобкового симфиза и непрерывных соединений — собственных связок таза, выполненных из полимерных материалов (рис. 1). На данном препарате наглядно видны границы большого и малого седалищного отверстий, а также формирование над- и подгрушевидных отверстий, что необходимо для изучения топографии сосудов и нервов таза. Хорошо видны костные границы промежности.

На препаратах № 2 и № 3 в области выхода из малого таза сконструированы поверхностные и глубокие мышцы мочеполовой и тазовой

диафрагм женщины и мужчины. На данных моделях наглядно представлены мышцы промежности, их начало, прикрепление и направление мышечных волокон. Подобные модели позволяют детальным образом изучить расположение органов малого таза и их сфинктерный аппарат, формирование сухожильного центра, мышцы мочеполовой и тазовой диафрагм, границы седалищно-прямокишечной ямки (рис. 2).

На препарате № 4 показаны линии, по которым определяются размеры большого и малого женского таза. С помощью акушерского циркуля возможно их самостоятельное измерение (рис. 3).

## ВЫВОДЫ

Высокая наглядность данных моделей позволяет не только детально рассмотреть виды соединений костей таза и его размеры, мыш-

цы промежности, но также дает возможность понять и изучить анатомию и топографию данной области. В ходе работы с моделями повышается заинтересованность студентов и отмечается улучшение качества и скорости усвоения учебного материала, развиваются творческие способности, что способствует формированию ОПК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баженов Д.В., Блинова Н.В., Калинин В.М., Медведев А.А. Дисциплина «Анатомия» и ее роль в новом федеральном государственном общеобразовательном стандарте подготовки врача педиатра. Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии: материалы учебно-методической и научной конференции, посв. 25-летию педиатрического факультета ТГМА и 75-летию проф. А.Ф. Виноградова. Тверь; 2014: 47–9.



Рис. 1. Модель соединений костей таза: А — вид сзади; Б — вид сверху

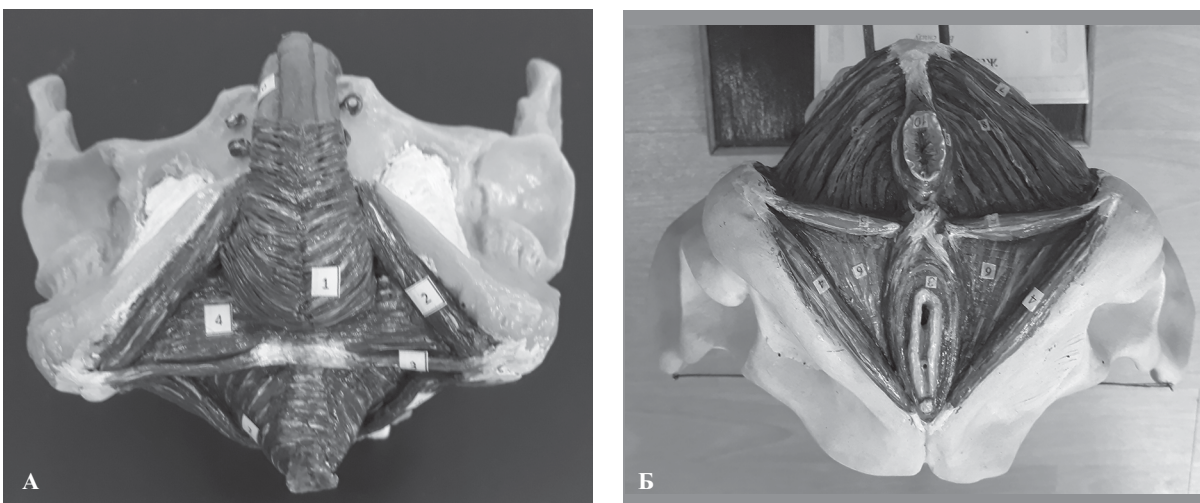


Рис. 2. Модель таза с мышцами промежности: А — мужская промежность; Б — женская промежность

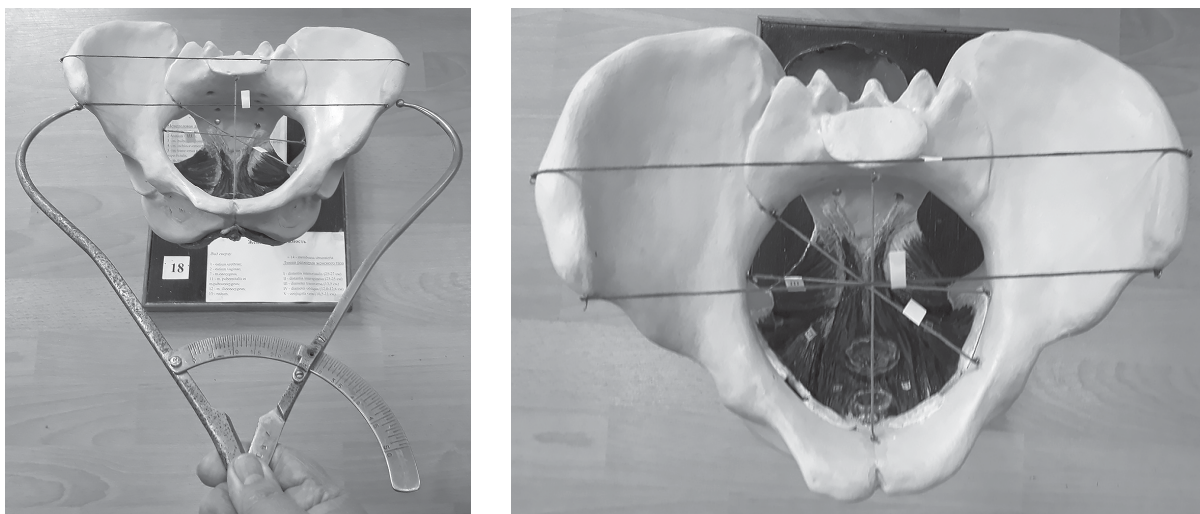


Рис. 3. Симуляционная модель для определения и измерения размеров женского таза

2. Катайтцева Е.А., Сгибнева Н.В., Никонова Л.Г. Изготовление учебных наглядных анатомических моделей как начальный этап формирования клинического мышления у студентов медицинских вузов. Московский морфологический журнал. 2018; 1(1): 56–9.
3. Медведева А.А., Блинова Н.В., Ульяновская С.А., Баженов Д.В. Опыт проведения лекции-конференции на кафедре анатомии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 26–27 сентября. Чебоксары; 2019: 47–9.
4. Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Драндрова Е.Г., Конькова М.В., Шорников А.И., Кострова О.Ю., Котёлкина А.А., Шумилова Е.Б., Ланцова Н.К. От традиций к инновациям обучения на кафедре нормальной и топографической анатомии Чувашского государственного университета. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 26–27 сентября. Чебоксары; 2019: 16–22.
5. Сгибнева Н.В., Стельникова И.Г., Никонова Л.Г., Савельев В.Е., Катайтцева Е.А., Рагимов Р.В. Использование метода имитационного моделирования в учебном процессе на кафедрах морфологического профиля медицинских вузов. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 26–27 сентября. Чебоксары; 2019: 58–61.
- pediatricheskogo fakul'teta TGMA i 75-letiyu prof. A.F. Vinogradova. Tver'; 2014: 47–9. (in Russian).
2. Kataytseva Ye.A., Sgibneva N.V., Nikonova L.G. Izgotovleniye uchebnykh naglyadnykh anatomicheskikh modeley kak nachal'nyy etap formirovaniya klinicheskogo myshleniya u studentov meditsinskikh vuzov. [Making educational visual anatomical models as an initial stage in the formation of clinical thinking in medical students]. Moskovskiy morfologicheskiy zhurnal. 2018; 1(1): 56–9. (in Russian).
3. Medvedeva A.A., Blinova N.V., Ul'yanovskaya S.A., Bazhenov D.V. Opyt provedeniya leksii-konferentsii na kafedre anatomii. [Experience in conducting a lecture-conference at the Department of Anatomy]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem 26–27 sentyabrya. Cheboksary; 2019: 47–9. (in Russian).
4. Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Mikhaylova M.N., Drandrova Ye.G., Kon'kova M.V., Shornikov A.I., Kostrova O.Yu., Koltolina A.A., Shumilova Ye.B., Lantsova N.K. Ot traditsiy k innovatsiyam obucheniya na kafedre normal'noy i topograficheskoy anatomii Chuvashskogo gosuniversiteta. [From traditions to innovations of teaching at the Department of Normal and Topographic Anatomy of the Chuvash State University]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem 26–27 sentyabrya. Cheboksary; 2019: 16–22. (in Russian).
5. Sgibneva N.V., Stel'nikova I.G., Nikonova L.G., Savel'yev V.Ye., Kataytseva Ye.A., Ragimov R.V. Ispol'zovaniye metoda imitatsionnogo modelirovaniya v uchebnom protsesse na kafedrah morfologicheskogo profilya meditsinskikh vuzov. [The use of the simulation method in the educational process at the departments of the morphological profile of medical universities]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem 26–27 sentyabrya. Cheboksary; 2019: 58–61. (in Russian).

## REFERENCES

1. Bazhenov D.V., Blinova N.V., Kalinichenko V.M., Medvedeva A.A. Disiplina «Anatomiya» i yeyo rol' v novom Federal'nom Gosudarstvennom obshcheobrazovatel'nom standarte podgotovki vracha pediatera. [Discipline “Anatomy” and its role in the new Federal State General Education Standard for the Training of a Pediatrician]. Sovremennyye tendentsii nauki, praktiki i obrazovaniya v pediatrii: materialy uchebno-metodicheskoy i nauchnoy konferentsii, posv. 25-letiyu



## ВОЗРАСТНЫЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Татьяна Александровна Цехмистренко<sup>1</sup>, Дмитрий Константинович Обухов<sup>2</sup>, Николай Александрович Черных<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>3</sup>Городская поликлиника № 62. 125167, Москва, Красноармейская ул., 18

**Контактная информация:** Татьяна Александровна Цехмистренко — профессор кафедры анатомии человека.  
E-mail: tsekhmistrenko\_ta@pfur.ru

**РЕЗЮМЕ:** Цель — изучить структурные преобразования пирамидных нейронов и фибро-архитектоники префронтальной коры большого мозга человека от рождения до 21 года. **Материалы и методы.** Материал составили 109 полушарий (94 мужских, 15 женских) людей в возрасте от рождения до 21 года, погибших без травм мозга. Кусочки вырезали в полях 44, 45, 8, 10 и 32/10 префронтальной коры, фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы толщиной 10 мкм окрашивали методами Ниссля, Эйнарсона и Петерса. Целлоидиновые срезы толщиной 100 мкм импрегнировали нитратом серебра по Гольджи. Методом компьютерной морфометрии измеряли площадь профильных полей пирамидных нейронов (ПН) в III<sup>3</sup> и V<sup>1</sup> подслоях коры, толщину пучков радиарных волокон (ТП) в V<sup>1</sup> подслое. Вычисляли среднюю, ошибку средней, доверительный интервал с уровнем значимости  $P \geq 95\%$  ( $p < 0,05$ ). Значимость различий между средними определяли с помощью t-критерия (критерий Стьюдента). **Результаты.** К 12 месяцам ПН в речедвигательных полях увеличивались в 2,3–2,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 2,0–3,1, в поле 8 — в 1,7–2,4, а ТП в 1,1–1,4 раза по сравнению с новорожденными. К 3 годам ПН нарастали в полях 44 и 45 в 3,6–4,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 3,6–3,8 раза, в поле 8 — в 1,9–2,5 раза по сравнению с новорожденными, усложнялся комплекс вертикальных внутрикорковых связей. От 4 до 7 лет увеличивалось число нейронов среднего и крупного размера (более 150 мкм<sup>2</sup>). К 9 годам ПН в полях 10 и 32/10 нарастал в 1,3–1,4 раза по сравнению с 5–6 годами. У подростков и юношей выявлялись ПН наиболее крупноклеточных классов (более 220 мкм<sup>2</sup>), нарастала вариабельность ТП, усложнялись внутрикорковые горизонтальные связи. **Заключение.** Значимые микроструктурные преобразования в исследованных полях отмечаются на первом году жизни, а также к 3, 5–6, 9–10, 14 и 17–18 годам, и по темпам и срокам соответствуют основным возрастным этапам становления высших регуляторных механизмов мозговой деятельности с участием префронтальной коры больших полушарий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** большой мозг человека, префронтальная кора, морфометрия, постнатальный онтогенез.

## AGE-RELATED MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE PREFRONTAL CORTEX OF THE BRAIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Tatyana A. Tsekhmistrenko<sup>1</sup>, Dmitriy K. Obukhov<sup>2</sup>, Nikolai A. Chernykh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Peoples' Friendship University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

<sup>3</sup>City Polyclinic № 62. 125167, Russia, Moscow, Krasnoarmeyskaya str., 18

**Contact information:** Tatyana A. Tsekhmistrenko — Professor, Department of Human Anatomy.  
E-mail: tsekhmistrenko\_ta@pfur.ru

**ABSTRACT:** The goal is to study the structural transformations of the pyramidal neurons and fibroarchitectonics of the human prefrontal cortex from birth to 21 years. **Materials and methods.** The material comprised 109 cerebral hemispheres (94 male, 15 female) people from birth to 21 years old who died without brain injuries. Pieces were cut in fields 44, 45, 8, 10, and 32/10 of the prefrontal cortex, fixed in 10% neutral formalin, and embedded in paraffin. Sections 10  $\mu\text{m}$  thick were stained with Nissl, Einarson and Peters methods. Sections of 100  $\mu\text{m}$  thick celloidin were impregnated with silver nitrate using the Golgi method. We used the method of computer morphometry to measure the area of profile fields of pyramidal neurons (Pn) in the III<sup>3</sup> and V<sup>1</sup> sublayers of the cortex, and the thickness of the bundles of radial fibers (Thf) in the V<sup>1</sup> sublayer. We calculated the mean, error of the mean, confidence interval with a significance level of  $P \geq 95\%$  ( $p < 0.05$ ). The significance of the differences between the means was determined using the t-test (Student's test). **Results.** By 12 months, Pn in speech-motor fields increased by 2.3–2.6 times, in fields 10 and 32/10 — by 2.0–3.1, in field 8 — by 1.7–2.4, and Thf by 1.1–1.4 times compared with newborns. By the age of 3, Pn increased in fields 44 and 45 at 3.6–4.6 times, in fields 10 and 32/10 — at 3.6–3.8, in field 8 — at 1.9–2.5 times compared with newborns, the complex of vertical intracortical connections was more complicated. From 4 to 7 years old, the number of neurons of medium and large size (more than 150  $\mu\text{m}^2$ ) increased. By the age of 9, Pn in fields 10 and 32/10 increased by 1.3–1.4 times compared with 5–6 years. In adolescents and young men, Pn of the largest cell classes (more than 220  $\mu\text{m}^2$ ) were detected, Thf variability increased, and intracortical horizontal connections became even more complex. **Conclusion.** Significant microstructural transformations in the studied fields are observed in the first year of life, as well as by 3, 5–6, 9–10, 14 and 17–18 years. In terms of pace and timing, they correspond to the main age stages in the formation of higher regulatory mechanisms of brain activity involving the human prefrontal cortex.

**KEY WORDS:** cerebrum, human prefrontal cortex, morphometry, postnatal ontogenesis.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение изменений микроструктуры коры большого мозга в восходящем онтогенезе продолжает оставаться актуальной проблемой возрастной нейроморфологии. Интерес представляет выяснение степени и характера возрастных изменений, затрагивающих управляющие системы мозга, ведущую роль в которых играет префронтальная кора, участвующая в реализации и контроле наиболее сложных форм когнитивной деятельности [4]. Для понимания морфофункциональных возрастных изменений неокортекса основной интерес представляют структурные преобразования нейронов коры, в первую очередь — пирамидных нейронов III и V цитоархитектонических слоев (наружной и внутренней пирамидных пластинок), обеспечивающих межкорковые, комиссуральные и корково-подкорковые связи. Кроме того, важным процессом, характеризующим возрастные микроструктурные преобразования, являются изменения фиброархитектоники, включающей как дендритные ветвления нейронов, так и аксонные арборизации различного происхождения в пределах коры и ее отдельных слоев.

## ЦЕЛЬ

Изучить структурные преобразования пирамидных нейронов и фиброархитектоники префронтальной коры большого мозга человека от рождения до 21 года.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фактический материал исследования составили 109 полушарий (94 мужских и 15 женских) людей в возрасте от рождения до 21 года, погибших без травм мозга. Материал был собран в судебно-медицинских моргах отделов № 2 и № 4 Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области (ГБУЗ МО «Бюро СМЭ»), а также в прозектурах Морозовской детской городской клинической больницы и Городской детской клинической больницы № 13 имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. Сбор материала был разрешен этической комиссией Института возрастной физиологии РАО, решение № 4 от 15.02.1996 г. Взятие секционного материала производилось не позже 20 часов после смерти. Из собранного материала

исключены случаи с сопутствующими онкологическими заболеваниями, болезнями системы крови, печени, желудочно-кишечного тракта и другими патологиями. Материал адекватно задачам исследования был сгруппирован в годовых интервалах. Кусочки ткани мозга вырезали, руководствуясь «Атласом цитоархитектоники коры большого мозга человека» [2] в области полей 44, 45, 8, 10 и 32/10 префронтальной коры. После фиксации в 10% нейтральном формалине кусочки, вырезанные строго перпендикулярно к поверхности коры каждого поля в идентичных участках для всего возрастного ряда, заливали в парафин и целлоидин. Парафиновые срезы толщиной 10 мкм (по 3–5 штук на одном предметном стекле) окрашивали крезильовым фиолетовым по Нисслю, галлоцианином по Эйнарсону, а также импрегнировали нитратом серебра по Петерсу. Часть материала импрегнировали по Гольджи и заливали в целлоидин. Фронтальные и сагиттальные серийные срезы с целлоидиновых блоков толщиной 100 мкм заключали в бальзам. На фронтальных парафиновых срезах, окрашенных по Нисслю, методом компьютерной морфометрии с применением стандартной технологии Image Tools (National Institutes of Health, USA) и программы геометрических измерений микрообъектов ImageExpert™ Gauge (NEXSYS, Россия) на отечественном микроскопе Биолам-15 ЛОМО® с встроенной USB-камерой UCMOS01300KPA (Altami, Россия) измеряли площадь профильных полей пирамидных нейронов (ПН) в III<sup>1</sup> и V<sup>1</sup> подслоях коры. В ходе измерения ПН критерий надежности  $P \geq 95\%$  достигался при изучении 100–120 клеток. Для выявления размерных классов пирамидных нейронов в каждом возрасте и конкретной корковой зоне проводилось дополнительное измерение 100–130 нейронов, то есть в совокупности 200–250 пирамидных нейронов. Статистическую обработку данных производили методами вариационной статистики с вычислением ошибки средней и доверительного интервала. Для определения возрастных изменений при проведении измерений на группе срезов, полученных от разных индивидуумов, использовали метод оценки и сравнения средних величин с учетом вариабельности первичных измеряемых объектов и индивидуальной изменчивости [5]. Аналогичным образом анализировалась динамика возрастных изменений толщины пучков радиарных волокон (ТП) на уровне V<sup>1</sup> подслоя. Значимость различий между средними величинами определяли с помощью t-крите-

рия для выборок с неравным числом наблюдений. Для его корректного применения производилась проверка соблюдения требований нормальности распределения величин в сравниваемых выборках, а также анализировалось распределение вероятностей исследуемых количественных признаков [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У новорожденных микроструктура префронтальной коры отличается густоклеточностью, незрелостью клеточных компонентов, слабым развитием дендритных и аксонных рамификаций нейронов, бедностью внутрикорковых волокнистых сетей. В слоях III и V среди слабо дифференцированных округлых и овальных клеток выявляются пирамидные нейроны с формой тела, наиболее разнообразной в полях 44 и 45 и наименее — в полях 8, 10 и 32/10. Все нейроны относятся к наиболее мелкоклеточным классам, их ПН на срезе составляет от  $21,3 \pm 3,1$  до  $37,0 \pm 2,6$  мкм<sup>2</sup>.

В течение первого года жизни синхронный рост пирамидных нейронов слоев III и V во всех полях отмечается к 6, 8 и 12 месяцам. К концу 12-го месяца ПН в речедвигательных полях увеличиваются в 2,3–2,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 2,0–3,1 раза, в поле 8 — в 1,7–2,4 раза по сравнению с новорожденными. Значительное число пирамидных нейронов сохраняет незрелую форму тела. Апикальные дендриты утолщаются в проксимальных отделах, дистальные ветвления апикальных и базальных дендритов тонки, относительно коротки и образуют 2–3 порядка ветвлений. Формируются нежные пучки апикальных дендритов, являющиеся наиболее простыми и константными объединениями элементов нейронов. Уже к 5–6 месяцам вертикальные пучки дендритов выполняют, по-видимому, основную конструктивную роль в консолидации нейронов [9]. Проекционные волокна, организованные по эурадиарному типу, на уровне внутренней пирамидной пластинки выявляются на срезах в виде тонких радиарных пучков из 2–3 волокон, практически не различающихся по калибру. В коре детей 6 месяцев толщина пучков на уровне V<sup>1</sup> подслоя составляет в речедвигательных полях в среднем  $6,1 \pm 0,5$  мкм, в поле 10 —  $4,4 \pm 0,9$  мкм, в поле 8 заднего отдела префронтальной коры —  $8,5 \pm 0,5$  мкм, в поле 32/10 на медиальной поверхности лобной доли —  $6,3 \pm 0,5$  мкм. Уже через полгода, к 12 месяцам, их толщина нарастает



в 1,1–1,4 раза и составляет в речедвигательных полях в среднем  $7,9 \pm 0,6$  мкм, в поле 10 —  $6,3 \pm 0,4$  мкм, в поле 8 —  $9,2 \pm 0,6$  мкм, в поле 32/10 —  $8,3 \pm 0,5$  мкм.

В период от 1 до 3 лет ПН увеличиваются в полях 44 и 45 в 3,6–4,6 раза, в полях 10 и 32/10 — в 3,6–3,8 раза, в поле 8 — в 1,9–2,5 раза по сравнению с новорожденными. Тела пирамидных нейронов растут преимущественно в длину. ПН отдельных наиболее крупных пирамидных нейронов достигает  $177,3$ – $192,7$  мкм<sup>2</sup>, что в 7 раз больше, чем в среднем у новорожденных. В период от 1 до 3 лет в речедвигательных полях большинство пирамидных нейронов приобретает типичную форму, ветвления апикальных и базальных дендритов усложняются. Эти структурные преобразования нейронов совпадают по срокам с увеличением функциональной специализации корковых полей в составе распределенной сети речевой функции, а также развитием артикуляционных возможностей ребенка [7]. В период раннего детства происходит интенсивное развитие дендритных арборизаций пирамидных нейронов обеих пирамидных пластинок, в первую очередь — терминальных букетов апикальных и базальных дендритов нейронов V слоя, достигающих к 2–3 годам 3–4 порядков ветвлений. Увеличение числа дендритных ветвей нейронов, типичное при формировании биологической нейронной сети, приводит к существенному изменению спайковой динамики, как на уровне отдельных клеток, так и для всей сети [1]. В период раннего детства происходит существенное удлинение дистальных дендритных сегментов, что особенно характерно для пирамидных нейронов нижнего этажа префронтальной коры. Можно констатировать, что к 2–3 годам в префронтальной коре происходят существенные преобразования дендритных букетов нейронов наружной и внутренней пирамидных пластинок. Терминальные ветвления апикальных дендритов отдельных нейронов III слоя могут достигать в диаметре до 220–250 мкм и более в пределах молекулярного слоя. Это наблюдение интересно в связи с тем, что именно на втором году жизни происходит особенно интенсивное увеличение площади поверхности префронтальной коры [10]. В слоях III и V формируются относительно компактные вертикальные дендритные пучки, включающие на фронтальных срезах на протяжении III–IV–V цитоархитектонических слоев до 11–13 апикальных дендритов пирамидных нейронов. Структура пучков апикаль-

ных дендритов окончательно оформляется, что создает благоприятные условия для облегчения синхронизации активности локальных нейросетей [12]. К 3 годам активно формируются базальные дендритные комплексы нейронов в поле 8, к 5–6 годам — в полях 45 и 10, где выявляются пирамидные нейроны с боковыми и специфически ориентированными базальными дендритными букетами, достигающими 3–4 порядков ветвления. Радиарные пучки на уровне V<sup>1</sup> подслоя содержат отличающиеся по калибру волокна. ТП во всех полях нарастает к 2–3 годам в 1,3–1,4 раза по сравнению с детьми 12 месяцев.

В период от 4 до 7 лет ПН в среднем наиболее велики в речедвигательных полях 44 и 45. В этих полях к 6–7 годам в III слое коры ПН в 5,6–6,5 раза больше по сравнению с новорожденными. Аналогичные изменения ПН наблюдаются также и в слое V. В остальных полях этот показатель увеличивается в среднем не более чем в 4,4–4,6 раза. В период первого детства увеличение ПН происходит большей частью за счет нарастания числа нейронов среднего и крупного размера (более 150 мкм<sup>2</sup>), которое протекает одновременно с их качественной внутриклеточной дифференцировкой. Во всех исследованных полях префронтальной коры к 5–6 годам заканчивается формирование дендритных арборизаций нейронов V слоя, но продолжается значительное удлинение и утолщение апикальных и особенно базальных дендритов нейронов наружной пирамидной пластинки. Рост размеров тел нейронов и их отростков приводит к изменению соотношения объема и поверхности клетки, что способствует типизации ее формы. Этот процесс является внешним проявлением наращивания метаболической и функциональной активности нейронов, пирамидизация которых практически завершается на этапе первого детства. К этому возрасту в III<sup>3</sup> и V<sup>1</sup> подслоях увеличивается число пирамидных нейронов крупного размера с ПН от 160 до 200 мкм<sup>2</sup>. Специализация синаптического аппарата крупных нейронов изменяет характер суммации потенциалов на мембране, что в конечном итоге влияет на процессы генерации импульсов в нейронных массивах, а также оптимизацию механизмов латерального торможения [8]. Толщина пучков радиарных волокон, обеспечивающих корково-подкорковые и каллозальные связи, увеличивается во всех полях в 1,1–1,2 раза и составляет в среднем от  $8,3 \pm 0,9$  в поле 10 до  $12,0 \pm 0,5$  в поле 8. Таким образом, увеличение размеров нейронов

и усложнение фиброархитектоники коры к 6–7 годам в конечном итоге приводит к усложнению системы межнейронных внутрикорковых связей в последующие возрастные периоды.

К 9 годам ПН наружной и внутренней пирамидных пластинок коры лобного полюса и в паралимбической зоне префронтальной коры увеличиваются в 1,3–1,4 раза по сравнению с 5–6 годами. В поле 44 отдельные наиболее крупные пирамидные нейроны III<sup>3</sup> подслоя в 9,0 раза превышают размеры аналогичных клеток у новорожденных. К 7 годам тела некоторых пирамидных нейронов еще сохраняют округлые очертания на срезах, однако к 9–10 годам практически все нейроны приобретают специализированную форму. К 11–12 годам продолжается усложнение базальных дендритов пирамидных нейронов слоя III, ветвления которых достигают 5–7 порядков. На этапе второго детства от 8 до 12 лет дифференцировка и специализация дендритного аппарата нейронов приводит к оптимизации локальных интегративных механизмов обработки информации в префронтальной коре. Увеличение толщины пучков радиарных волокон отмечается до 8–9 лет в 2,0–2,6 раза по сравнению с новорожденными. Толщина радиарных пучков волокон варьирует в среднем от  $11,6 \pm 1,0$  мкм в поле 10 до  $14,3 \pm 0,7$  мкм в поле 32/10 на медиальной поверхности полушария. В полях 8, 44 и 45 заднего отдела префронтальной коры их толщина составляет соответственно  $13,1 \pm 1,1$  мкм,  $13,7 \pm 0,7$  мкм и  $12,5 \pm 0,6$  мкм.

В период от 13 до 16 лет усложнение дендритных арборизаций и их пространственной ориентации приводит к постепенному усилению структурной специализации пирамидных нейронов, особенно четко выраженной в зоне Брока и коре лобного полюса. Это наблюдение интересно в связи с данными о возрастных особенностях речевой функции, касающимися темпа и качества артикуляции, в соответствии с которыми артикуляционные возможности и развитие речемоторных функций у подростков 13 лет значимо выше, чем у детей 4–7-летнего возраста [11]. К 14 годам наблюдается пространственная специализация и асимметрия в развитии базальных и апикальных дендритных букетов пирамидных нейронов III слоя, отмечается нарастание ветвлений до 5–6 порядков, в поле 10 на базальных и боковых дендритах грацильных нейронов — до 9 порядков.

К 17–20 годам размеры и форма нейронов, а также ТП в исследованных полях лобной коры

стабилизируются. В III<sup>3</sup> подслое речедвигательных полей и поля 8 наблюдаются редко встречающиеся у подростков сверхкрупные полисенсорные нейроны, ПН которых может достигать 220–230 мкм<sup>2</sup> и более. Внутрикорковый волокнистый компонент включает разнообразные по калибру горизонтальные и косые волокна. По всем количественным параметрам микроструктура префронтальной коры достигает дефинитивного уровня развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, структурные преобразования в префронтальной коре протекают гетерохронно и отличаются качественным и количественным своеобразием в каждом из полей. Наиболее значимые микроструктурные преобразования в исследованных полях коры лобной области отмечаются на первом году жизни, а также к 3, 5–6, 9–10, 14 и 17–18 годам, что соответствует основным возрастным этапам становления высших регуляторных механизмов мозговой деятельности с участием префронтальной коры больших полушарий [6]. На каждом возрастном этапе отмечается комплекс микроструктурных изменений, связанных с усложнением как внутрикорковых распределенных сетей, так и системы взаимодействий префронтальной коры с другими корковыми и подкорковыми образованиями.

**Статья подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин К.В., Бурцев М.С., Ильин В.А., Киселев И.И. и соавт. Современные подходы к моделированию активности культур нейронов *in vitro*. Математическая биология и биоинформатика. 2012; 7(2): 372–97.
2. Атлас цитоархитектоники коры большого мозга человека. М.: НИИ мозга РАМН; 1955.
3. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Пер. англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина; 2016.
4. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга. Журнал высшей нервной деятельности. 2015; 65(1): 33–60. DOI: 10.7868/S0044467715010086.
5. Потапова И.Г., Катинас Г.С., Стефанов С.Б. Оценка и сравнение средних величин с учетом вариабельности первичных измеряемых объектов и индивидуальной изменчивости. Архив анат., гистол. и эмбриол. 1983; 85(9): 86–92.
6. Физиология развития ребенка. Руководство по возрастной физиологии. Под ред. М.М. Безруких, Д.А. Фарбер. М.: МПСИ; Воронеж: Модэк; 2010: 132–246.

7. Asaridou S.S., Demir-Lira Ö.E., Goldin-Meadow S., Small S.L. The pace of vocabulary growth during pre-school predicts cortical structure at school age. *Neuropsychol.* 2017; 98(1): 3–23. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.018.
8. Cooke B.M. Synaptic reorganisation of the medial amygdala during puberty. *J Neuroendocrinol.* 2011; 23(1): 65–73. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02075.x.
9. Larcum M.E., Nevian T., Sandler M., Polsky A. et al. Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a new unifying principle. *Science.* 2009; 325(5941): 756–60. doi: 10.1126/science.1171958.
10. Li G., Nie J., Wang L., Shi F. et al. Mapping region-specific longitudinal cortical surface expansion from birth to 2 years of age. *Cerebral cortex.* 2013; 23: 2724–33.
11. Nip I.S.B., Green J.R. Increases in Cognitive and Linguistic Processing Primarily Account for Increases in Speaking Rate with Age. *Child Dev.* 2013; 84(4): 1324–37.
12. Sjöström P.J., Rancz E.A., Roth A., Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiological reviews.* 2008; 88(2): 769–840.
4. Machinskaya R.I. Upravlyayushchiye sistemy mozga. [Control systems of the brain]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti.* 2015; 65(1): 33–60. DOI: 10.7868/S0044467715010086. (in Russian).
5. Potapova I.G., Katinas G.S., Stefanov S.B. Otsenka i sravneniye srednikh velichin s uchetom variabel'nosti pervichnykh izmeryayemykh ob'yektov i individual'noy izmenchivosti. [Evaluation and comparison of averages, taking into account the variability of the primary measured objects and individual variability]. *Arkhiv anat., gistol. i embriol.* 1983; 85(9): 86–92. (in Russian).
6. Fiziologiya razvitiya rebenka. [Physiology of child development]. *Rukovodstvo po vozrastnoy fiziologii.* Pod red. M.M. Bezrukikh, D.A. Farber. Moscow: MPSI Publ.; Voronezh: Modek Publ.; 2010: 132–246. (in Russian).
7. Asaridou S.S., Demir-Lira Ö.E., Goldin-Meadow S., Small S.L. The pace of vocabulary growth during pre-school predicts cortical structure at school age. *Neuropsychol.* 2017; 98(1): 3–23. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.018.

## REFERENCES

1. Anokhin K.V., Burtsev M.S., Il'in V.A., Kiselev I.I. i soavt. Sovremennyye podkhody k modelirovaniyu aktivnosti kul'tur neyronov in vitro. [Modern approaches to modeling the activity of neuron cultures in vitro]. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika.* 2012; 7(2): 372–97. (in Russian).
2. Atlas tsitoarkhitektoniki kory bol'shogo mozga cheloveka. [Atlas of cytoarchitectonics of the human cerebral cortex]. Moscow: NII mozga RAMN Publ.; 1955. (in Russian).
3. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyyvat' statistiku v meditsine. [How to describe statistics in medicine]. Per. angl. pod red. V.P. Leonova. Moscow: Prakticheskaya medit-sina Publ.; 2016. (in Russian).
8. Cooke B.M. Synaptic reorganisation of the medial amygdala during puberty. *J Neuroendocrinol.* 2011; 23(1): 65–73. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02075.x.
9. Larcum M.E., Nevian T., Sandler M., Polsky A. et al. Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a new unifying principle. *Science.* 2009; 325(5941): 756–60. doi: 10.1126/science.1171958.
10. Li G., Nie J., Wang L., Shi F. et al. Mapping region-specific longitudinal cortical surface expansion from birth to 2 years of age. *Cerebral cortex.* 2013; 23: 2724–33.
11. Nip I.S.B., Green J.R. Increases in Cognitive and Linguistic Processing Primarily Account for Increases in Speaking Rate with Age. *Child Dev.* 2013; 84(4): 1324–37.
12. Sjöström P.J., Rancz E.A., Roth A., Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiological reviews.* 2008; 88(2): 769–840.



УДК 616.379-092.9-008.64+616-018+612.084+612.349.8+616.43

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА С ЦЕЛЮ ПОСЛЕДУЮЩЕГО МОДЕЛИРОВАНИЯ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА КРОЛИКАХ ПОРОДЫ ШИНШИЛЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Полина Андреевна Иванова<sup>1</sup>, Георгий Отарович Багатурия<sup>1</sup>,  
Дмитрий Игоревич Василевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Контактная информация:** Георгий Отарович Багатурия — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии. E-mail: geobag@mail.ru

**РЕЗЮМЕ:** В обзоре обобщены сведения об основных направлениях моделирования сахарного диабета 2-го типа в эксперименте на лабораторных животных. Особое внимание уделено химическим, в частности аллоксановому, стрептозотоциновому, дитизоновому и стероидному диабету. Были также описаны хирургические способы индукции инсулино-резистентности. Описаны положительные и негативные стороны каждой из рассмотренных методик, их краткая характеристика, а также ценность их при конкретно поставленной цели будущего исследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2-го типа, животные модели, аллоксан, стрептозотцин, дитизон.

## LITERATURE REVIEW OF EXPERIMENTAL MODELS FOR THE STUDY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH THE AIM OF BARIATRIC SURGERY MODELING ON CHINCHILLA RABBITS

© Polina A. Ivanova<sup>1</sup>, Georgy O. Bagaturia<sup>1</sup>, Dmitry I. Vasilevsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.  
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

**Contact information:** Georgy O. Bagaturia — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. E-mail: geobag@mail.ru

**ABSTRACT:** This review summarizes information on the main directions of modeling type 2 diabetes mellitus in an experiment on laboratory animals. Particular attention is paid to chemical methods, like: alloxan, streptozotocin, dithizone and steroid diabetes. Surgical methods for inducing insulin

resistance have also been described. The positive and negative sides of each of the considered methods are described, their brief description, as well as their value for the specific purpose of the future study.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes mellitus, animal models, alloxan, streptozotocin, dithizone.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения и сахарного диабета в XXI в. стоит достаточно остро. По ретроспективным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число больных сахарным диабетом в мире удваивается каждые 15–20 лет и по прогнозам к 2025 г. достигнет 380 млн [6, 10, 35]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают прямую зависимость между выраженностью висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентностью [2]. Ценным представляется опыт ремиссии сахарного диабета посредством бариатрической операции [3, 5, 11, 13, 16].

В связи с развитием лапароскопических и открытых методов бариатрического хирургического вмешательства, а также прогресса в области метаболической хирургии в целом, достаточно ценным представляется опыт достижения ремиссии сахарного диабета 2-го типа (СД2) хирургическим путем.

По данным ВОЗ распространенность проблематики ожирения можно назвать «неинфекционной эпидемией XXI века» [35]. Наряду с термином «ожирение» в литературе и многих исследованиях в области хирургии и терапии можно встретить понятие «метаболический синдром» (МС), включающее такие составляющие, как ожирение, дислипопротемидемию, артериальную гипертензию, нарушение гемостаза, атеросклероз, гиперурикемию, сахарный диабет 2-го типа и др. [14, 31]. Именно о гликемической составляющей МС пойдет речь далее, ведь несмотря на то, что диабет является мультифакторным заболеванием, стоит отметить, что сахарный диабет 2-го типа встречается у больных ожирением в 90% случаев [6]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают прямую зависимость между выраженностью висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентностью [3]. На помощь в лечении ожирения с начала 50-х годов XX столетия приходит бариатрическая хирургия, являясь клинически значимым и эффективным методом потери массы тела. Бариатрические операции в комплексе с диетотерапией входят в стандарты медицинской помощи при ожирении во всем мире [7]. Все виды хирургического пособия в лечении ожирения можно разде-

лить на 3 категории: рестриктивные (с уменьшением объема желудка, а следовательно, объема потребляемой пищи), шунтирующие (с уменьшением всасывающей поверхности тонкой кишки) и комбинированные (включающие в себя две ранее упомянутые категории) [6, 9, 22]. Следует отметить необходимость четкого терминологического разделения. К бариатрическим операциям относят вмешательства, направленные на снижение массы тела, к метаболическим — направленные на приведение к нормальным показателям уровня глюкозы и метаболитов, к комбинированным барометаболическим — проводимые с целью достижения двух эффектов. В данной работе внимание исследователей будет направлено на изучение эффектов шунтирующего (мальабсорбтивного) метода БХВ (барометаболического вмешательства) — илиотранспозиции и ее модификаций. По данным Е. Naslund (1998) [30], эффект снижения уровня гликемии (за счет увеличения секреции инсулина и глюкагоностатического эффекта) и ремиссии СД2 может быть объяснен концентрацией инкретинов у пациентов, перенесших еюноилеошунтирование. По данным многих авторов [18, 20, 25, 26, 27, 30], интерес в ремиссии СД2 при хирургических вмешательствах представляют следующие инкретины: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2), глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), протеинглюкагоновый пептид (ППП), грелин, YY-пептид.

Проблема моделирования сахарного диабета в эксперименте достаточно хорошо освещена в русскоязычной и зарубежной литературе, но открытым остается вопрос о моделировании именно сахарного диабета 2-го типа. Дело в том, что в существующих исследованиях кролики породы Шиншилла не являются часто используемым материалом, а вопрос о методе моделирования остается открытым.

**Целью** данного обзора является изучение подходов к моделированию сахарного диабета, поиск достоверной, долгосрочной, малозатратной и эффективной модели инсулинорезистентности на лабораторных животных (кроликах породы Шиншилла) с перспективой моделирования хирургического лечения сахарного диабета 2-го типа.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение доступной литературы, статей, научных изысканий разных авторов, адаптация опыта моделирования на лабораторных животных различных патологических состояний, сравнение полученных результатов с целью предстоящего исследования и поиск наиболее удовлетворяющих потребности эксперимента методов, планирование мероприятий, предшествующих моделированию, и подготовка необходимого оборудования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Периодические издания научно-практических журналов по темам: общая хирургия, эндоскопическая хирургия, профилактика и лечение, терапия, гастроэнтерология и эндокринология. Были использованы монографии и руководства, рассматривающие проблемы ожирения, вопросы моделирования патологии в эксперименте и содержание мелких лабораторных животных, а также проведены перевод и анализ англоязычной литературы и периодических изданий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Создание долгосрочной модели сахарного диабета 2-го типа является основополагающим моментом в планировании и разработке новых методов лечения инсулинорезистентности. Все методы моделирования сахарного диабета 2-го типа можно разделить на 3 группы: 1) хирургические модели; 2) генетические модели; 3) медикаментозные модели [15, 21, 23]. Генетические модели будут намеренно упущены при составлении обзора, поскольку время и ресурсы исследования ограничены.

Хирургические методы, основанные на экстирпации, резекции частей поджелудочной железы (ПЖ) и перевязке протоков, в основном направлены на моделирование стойкой (протяженностью дольше недели) гипергликемии и развивающейся в последующем гипoinsулинемии. Первым успешным экспериментом для диабетологии стала операция по удалению *pancreas* (поджелудочной железы) у собаки, проведенная в 1889 г. Дж. Мерингом и О. Минковским. Важно отметить, что одновременно была проведена операция Де Доминикисом в 1889 г., но результаты были неверно истолкованы. Дальнейшее развитие методики позволило создать понима-

ние корреляции между величиной удаленной части поджелудочной железы (до 90%) и тяжестью развивающихся нарушений, но данные о процентном соотношении оставленной и удаленной частей ПЖ различаются. Метод хирургического моделирования сахарного диабета представляет в настоящее время исторический интерес, поскольку таким образом были исследованы механизмы действия инсулина, гипoinsулинемия, патогенез органных нарушений при сахарном диабете [1]. Сложность в использовании данного метода для достижения цели эксперимента объясняется высокой травматизацией животных (которым в ближайшем будущем предстоит перенести илеотранспозицию с резекцией желудка), не совсем подходящим под искомое моделирование сахарного диабета 2-го типа результатом (инсулинонедостаточность) и сложностью ведения животных в послеоперационном периоде. Также описаны случаи возможной ремиссии сахарного диабета и нет достоверных данных о летальности животных. Дополнительно к хирургическим методам моделирования сахарного диабета стоит отнести разработанный в 2006 г. авторский метод депанкреатизации крыс для моделирования пострезекционной гипергликемии. Этот метод заключается в модификации классического удаления ПЖ, а конкретно — в удалении ПЖ с частью двенадцатиперстной кишки с наложением энтеро-энтероанастомоза «конец-в-конец», что обеспечивает полное удаление ПЖ и разрешает вопрос риска ремиссии [4, 17, 33]. Однако предложенный авторами метод имеет те же недостатки, что и не модифицированная панкреоэктомия. Применение данного метода позволило выявить корреляцию между величиной удаленной части ПЖ и тяжестью развивающихся нарушений, но данные о процентном соотношении оставленной и удаленной частей ПЖ остаются различными.

Химическое моделирование сахарного диабета 2-го типа. Большинство исследований, опубликованных в области химического моделирования сахарного диабета, освещают стрептозотоциновую (69%) и аллоксановую (31%) модели [8, 19]. Оба препарата оказывают диабетогенное действие при введении парентерально (внутривенно, внутривентриально или подкожно).

Аллоксановая модель относится к так называемым «цинковым моделям» экспериментального диабета, открытым в 1937 г. Джекобсом и обоснованным в 1943 г. Даном и его



сотрудниками. Аллоксан (мезоксалилмочевина) синтезируется в результате действия на мочевую кислоту окислителей в присутствии свободных сильных кислот. Введение аллоксана в диабетогенных дозах (200–300 мг/кг массы тела кролика, внутривенно) [28] вызывает избирательный некроз островков поджелудочной железы с последующей гипергликемией в течение 2–4 часов после инъекции. Данная модель вызывает стойкую, но кратковременную гипергликемию, что в соответствии с поставленной целью не является искомым результатом.

К «цинковым моделям» также относят стрептозотоциновый диабет. Стрептозотозин (стрептозотин, изостотин, занозар) — химическое соединение, выделенное из культуры микроорганизмов *Streptomyces achromogenes* и обладающее выраженным антимикробным действием. Чуть позже было открыто его избирательное цитотоксическое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Введение препарата в больших дозах чревато развитием побочных эффектов. Гипергликемия наступает через 2 часа после введения препарата, а уже через 24 часа организм животного переходит в состояние инсулинозависимого сахарного диабета [34]. Выбор данного препарата в качестве реагента для моделирования СД2 для будущего эксперимента затрудняется отсутствием в литературе достаточного количества данных о влиянии стрептозотина на кролика, поскольку основное внимание исследователей было направлено на изучение реакций лабораторных крыс.

Также наше внимание было обращено на третью, более современную, но менее освещенную на данном этапе модель «цинкового диабета», химическим агентом для которой является дитизон [12]. Дитизон (дифенилтиокарбазон) связывает цинк в островках поджелудочной железы, чем обосновано его цитотоксическое действие. Для кроликов рекомендовано введение дитизона в водном растворе аммиака в дозе 25–50 мг/кг [18]. Аналогично с ранее описанными методами гипергликемия наблюдается лишь в первые 2–4 часа после введения препарата, далее к концу первых суток наступает инсулинонедостаточность.

Все вышеперечисленные модели «цинкового диабета» широко используются в практике для изучения СД в эксперименте, но, учитывая специфику проводимого исследования, слишком короткий период гипергликемии, точка приложения процесса в поджелудочной железе и относительная дороговизна реакти-

вов делает данные методы менее актуальными в нашем случае.

В публикациях зарубежных авторов освещены малоизвестные, но не менее эффективные модели химически опосредованного сахарного диабета. Наиболее интересным, на наш взгляд, является «гормон-индуцированный» диабет. Актуальнее всего представляется моделирование стероидного диабета, по данным Shafrir (2003) [32], длительным применением глюкокортикостероидов (ГКС), таких как преднизолон (метилпреднизалон) и дексаметазон. Они стимулируют глюконеогенез в печени, в результате чего со временем возникает инсулинорезистентность и стойкая гипергликемия. Данные расстройства свойственны сахарному диабету 2-го типа, что является искомым результатом [8, 24, 29]. Данный метод является наименее финансово затратным, но дозы препарата для моделирования «стероидного диабета» и время, необходимое для формирования искомого симптомокомплекса, различно у авторов. Следует отметить, что на данном этапе неизвестен диабетогенный эффект, вызываемый ГКС у кроликов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы по моделированию СД2 в эксперименте показал, что во многих исследованиях выбираются методы моделирования без обоснования их биохимической и патоморфологической сути. Кроме того, нет единства взглядов по данным о диабетогенных дозах химических агентов и ГКС. В исследованиях не уточнено процентное соотношение резецируемой ткани поджелудочной железы к оставшейся. Животным выбора для исследователей зачастую является лабораторная крыса, но не кролик породы Шиншилла. Основываясь на результатах обзора литературы по теме моделирования сахарного диабета 2-го типа в эксперименте, а, в частности, изучения преимуществ и недостатков каждого из описанных нами способов, можно сделать заключение, что целям будущего исследования наиболее соответствуют дитизиновая и стероидная модели сахарного диабета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической практике. Л.: Наука; 240.
2. Алмазов В.А., Благословская Я.В., Шляхто Е.В. Синдром инсулинорезистентности (история вопро-

- са, патогенез, подходы к лечению). Сборник научных трудов; 2000.
3. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Рождественская О.А., Литвиненко В.М. Критерии терапевтического отбора для бариатрических вмешательств у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Лечение и профилактика. 2016; 3(19): 17–23.
  4. Арбошкин В.А., Вишневская В.А., Ильичева Е.А., Лепеховаидр С.А. Модель пострезекционной гипергликемии. Бюлл. ВСНЦСОРАМН. 2006; 6(52): 136–8.
  5. Бодунова Н.А., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Влияние бариатрических операций на всасывание пищевых веществ у больных ожирением. Терапевтический архив. 2013; 85(10): 98–104.
  6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Руководство для врачей. М.; 2004: 449.
  7. Евдошенко В.В., Федоров А.В. Эволюция хирургии ожирения в России. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2006; 1: 61–5.
  8. Зайцев К.В., Жукова О.Б., Гостюхина А.А., Абдулкина Н.Г., Воробьев В.А. Методические аспекты моделирования сахарного диабета в эксперименте. Инновации в науке: научный журнал. Новосибирск: СибАК. 2018; 12(88): 39–41.
  9. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия. Национальное руководство: в 3 т. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; II: 816.
  10. Кривцова Е.В. Современные позиции бариатрической медицины. Лечащий врач. 2007; 6: 76–81.
  11. Курганов И.А., Матвеев Н.Л. Лапароскопическая бариатрическая хирургия как метод лечения сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Эндоскопическая хирургия. 2014; 20(3): 53–61.
  12. Мальцев Э.В., Зборовская А.В., Дорохова А.Э. Состояние сетчатой и сосудистой оболочек глаза кролика с сахарным диабетом, моделированным дитизоном. Журнал НАМН України. 2016; 22(3-4): 307–17.
  13. Мирчук К.К., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций. Педиатр. 2019; 10(2): 99–109. DOI: 10.17816/PED10299-109.
  14. Фонсеки В. Метаболический синдром. М.: Практика. 2011; 272.
  15. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Журнал Гродненского медицинского университета. 2013; 3: 26–29.
  16. Неймарк А.Е., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А. Метаболические эффекты бариатрических операций. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2013; 172(6): 104–7.
  17. Арбошкин В.А., Ильичева Е.А., Лепехова С.А., Чикотеев С.П., Гольдберг О.А. [Текст]. Пат.2313832 Российская Федерация МПК G 09 B 23/28. Способ моделирования пострезекционной гипергликемии. ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии Вост.-Сиб. Научного центра Сибирского отделения РАМН. 2006116860/14; заявл. 16.05.2006. Оpubл. 27.12.2007.
  18. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87
  19. Чуканова Г.Н., Дворацка М., Исакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью. Наука и здравоохранение. 2014; 4: 48.
  20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P., et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), N Engl J Med. 323: 946955, 1990.
  21. Etuk E.U., N. J. Animals models for studying diabetes mellitus. Agric. Biol. 2010; 1: 130–4.
  22. Gross K.N., Francescatti A.B., Brand M.I., Saclarides T.J. Surgery after colonic stenting. Am. Surg. 2012; 78(6): 722–7.
  23. Srinivasan K. and Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. Indian Journal of Medical Research. 2007; 125(3): 451–2.
  24. Karthikeyan M., Balasburamanian T. and Pawan Kumar. In-vivo Animal Models and In-vitro Techniques for Screening Antidiabetic Activity. Journal of Developing Drugs. 2016; 5(2): 2–6. ISSN 2329-6631.
  25. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. An Surg. 2008; 248(2): 189–98.
  26. Kehlet H. Clinical trials and laparoscopic surgery: the second round will require a change of tactics. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2002; 12: 137–8.
  27. Knight A.L., Trompetas V., Saunders M.P., Anderson H.J. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a “bridge to surgery” adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. Int J Colorectal Dis. 2012; 27(11): 1509–14.
  28. Kumar S., Singh R., Vasudeva, N. et al. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. Cardiovasc Diabetol. 2012; 9(11). DOI: 10.1186/1475-2840-11-9.
  29. Miyanishi K., Yamamoto T., Irita T., Motomura G., Jingushi S., Sueishi K., Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. Rheumatology (Oxford). 2005; 44(3): 332–6. Epub 2004 Dec 14.
  30. Naslund E., Backman L., Holst J. et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. Obes.Surg. 1998; 8: 253–60.

31. Reaven G.M., Laws A. Insulin resistance. The Metabolic Syndrome X/Human Press. 1999; 373.
32. Shafrif E. Diabetes in animals: contribution to the understanding of diabetes by study of its etiopathology in animal models. Diabetes Mellitus Textbook; 2003: 231–55.
33. Sharif A., Hecking M. de Vries APJ. et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014; 14: 1992–2000.
34. Wang J., Wan R., Mo Y., Zhang Q., Sherwood L.C., Chien S. Creating a long-term diabetic rabbit model. Exp Diab Res. 2010; 2010: 10.
35. WHO. Prevention and management of the global epidemic obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3–5 June; 1997. Geneva WHO.

## REFERENCES

1. Baranov V.G. Eksperimental'nyy sakharnyy diabet. Rol' v klinicheskoy praktike. [Experimental diabetes mellitus. Role in clinical practice]. Leningrad: Nauka Publ.; 240. (in Russian).
2. Almazov V.A., Blagoslovskaya Ya.V., Shlyakhto Ye.V. Sindrom insulinozostivnosti (istoriya voprosa, patogeneza, podkhody k lecheniyu). [Insulin resistance syndrome (history of the issue, pathogenesis, approaches to treatment)]. Sbornik nauchnykh trudov; 2000. (in Russian).
3. Ametov A.S., Kamynina L.L., Rozhdestvenskaya O.A., Litvinenko V.M. Kriterii terapevticheskogo otbora dlya bariatricheskikh vmeshatel'stv u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa. [Therapeutic selection criteria for bariatric interventions in patients with type 2 diabetes]. Lecheniye i profilaktika. 2016; 3(19): 17–23. (in Russian).
4. Arboshkin V.A., Vishnevskaya V.A., Il'icheva Ye.A., Lepekhovaidr S.A. Model' postrezektsionnoy giperglikemii. [Post-resection hyperglycemia model]. Byull VSNTOSSORAMN. 2006; 6(52): 136–8. (in Russian).
5. Bodunova N.A., Sabel'nikova Ye.A., Parfenov A.I. Vliyaniye bariatricheskikh operatsiy na vsasyvaniye pishchevykh veshchestv u bol'nykh ozhireniyem. [The effect of bariatric surgery on nutrient absorption in obese patients]. Terapevticheskiy arkhiv. 2013; 85(10): 98–104. (in Russian).
6. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Ozhireniye. [Obesity]. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow; 2004: 449. (in Russian).
7. Yevdoshenko V.V., Fedorov A.V. Evolyutsiya khirurgii ozhireniya v Rossii. [The evolution of obesity surgery in Russia]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2006; 1: 61–5. (in Russian).
8. Zaytsev K.V., Zhukova O.B., Gostyukhina A.A., Abdulkina N.G., Vorob'yev V.A. Metodicheskiye aspekty modelirovaniya sakharnogo diabeta v eksperimente. [Methodological aspects of modeling diabetes mellitus in experiment]. Innovatsii v nauke: nauchnyy zhurnal. Novosibirsk: SibAK Publ.. 2018; 12(88): 39–41. (in Russian).
9. Savel'yev V.S., Kiriyeenko A.I. Klinicheskaya khirurgiya. [Clinical Surgery]. Natsional'noye rukovodstvo: v 3 t. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 2013; II: 816. (in Russian).
10. Krivtsova Ye.V. Sovremennyye pozitsii bariatricheskoy meditsiny. [Modern positions in bariatric medicine]. Lechashchiy vrach. 2007; 6: 76–81. (in Russian).
11. Kurganov I.A., Matveyev N.L. Laparoskopicheskaya bariatricheskaya khirurgiya kak metod lecheniya sakharnogo diabeta 2-go tipa u patsiyentov s ozhireniyem i metabolicheskimi sindromom. [Laparoscopic bariatric surgery as a treatment for type 2 diabetes mellitus in patients with obesity and metabolic syndrome]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2014; 20(3): 53–61. (in Russian).
12. Mal'tsev E.V., Zborovskaya A.V., Dorokhova A.E. Sostoyaniye setchatoy i sosudistoy obolochki glaza krolika s sakharnym diabetom, modelirovannym ditionom. [The state of the reticular and choroid membranes of the eye of a rabbit with diabetes mellitus modeled by dithionite]. Zhurnal NAMN Ukraini. 2016; 22(3-4): 307–17. (in Russian).
13. Mirchuk K.K., Vasilevskiy D.I., Anisimova K.A., Davletbayeva L.I. Metabolicheskiye efekty bariatricheskikh operatsiy. [Metabolic effects of bariatric surgery]. Pediatr. 2019; 10(2): 99–109. DOI: 10.17816/PED10299-109. (in Russian).
14. Fonseki V. Metabolicheskiy sindrom. [Metabolic syndrome]. Moscow: Praktika Publ.. 2011; 272. (in Russian).
15. Mozheyko L.A. Eksperimental'nyye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta. [Experimental models for the study of diabetes mellitus]. Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta. 2013; 3: 26–29. (in Russian).
16. Neymark A.Ye., Sedletskiy Yu.I., Anisimova K.A. Metabolicheskiye efekty bariatricheskikh operatsiy. [Metabolic effects of bariatric surgery]. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2013; 172(6): 104–7. (in Russian).
17. Arboshkin V.A., Il'icheva Ye.A., Lepekhova S.A., Chikoteyev S.P., Gol'dberg O.A. [Tekst]. Pat.2313832 Rossiyskaya Federatsiya MPK G 09 B 23/28. Sposob modelirovaniya postrezektsionnoy giperglikemii. [A method for modeling post-resection hyperglycemia]. GU NTS rekonstruktivnoy i vosstanovitel'noy khirurgii Vost.-Sib. Nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN. 2006116860/14; zayavl. 16.05.2006. Opubl. 27.12.2007 (in Russian).
18. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. Pediatr. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87. (in Russian).



19. Chukanova G.N., Dvoratska M., Iskakova S.S., Kurmambayev Ye.Zh. Modelirovaniye sakharnogo diabeta 2 tipa dlya izucheniya lekarstvennykh sredstv s antidiabeticheskoy aktivnost'yu. [Modeling type 2 diabetes mellitus to study drugs with antidiabetic activity]. Nauka i zdravookhraneniye. 2014; 4: 48. (in Russian).
20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), N Engl J Med. 323: 946955, 1990.
21. Etuk E.U., N. J. Animals models for studying diabetes mellitus. Agric Biol. 2010; 1: 130–4.
22. Gross K.N., Francescatti A.B., Brand M.I., Saclarides T.J. Surgery after colonic stenting. Am Surg. 2012; 78(6): 722–7.
23. Srinivasan K. and Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. Indian Journal of Medical Research. 2007; 125(3): 451–2.
24. Karthikeyan M., Balasburamanian T. and Pawan Kumar. In-vivo Animal Models and In-vitro Techniques for Screening Antidiabetic Activity. Journal of Developing Drugs. 2016; 5(2): 2–6. ISSN 2329-6631.
25. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. An Surg. 2008; 248(2): 189–98.
26. Kehlet H. Clinical trials and laparoscopic surgery: the second round will require a change of tactics. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2002; 12: 137–8.
27. Knight A.L., Trompetas V., Saunders M.P., Anderson H.J. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a “bridge to surgery” adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. Int J Colorectal Dis. 2012; 27(11): 1509–14.
28. Kumar S., Singh R., Vasudeva, N. et al. Acute and chronic animal models for the evaluation of antidiabetic agents. Cardiovasc Diabetol. 2012; 9(11). DOI: 10.1186/1475-2840-11-9.
29. Miyanishi K., Yamamoto T., Irida T., Motomura G., Jingushi S., Sueishi K., Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. Rheumatology (Oxford). 2005; 44(3): 332–6. Epub 2004 Dec 14.
30. Naslund E., Backman L., Holst J. et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. Obes. Surg. 1998; 8: 253–60.
31. Reaven G.M., Laws A. Insulin resistance. The Metabolic Syndrome X/Human Press. 1999; 373.
32. Shafrir E. Diabetes in animals: contribution to the understanding of diabetes by study of its etiopathology in animal models. Diabetes Mellitus Textbook; 2003: 231–55.
33. Sharif A., Hecking M. de Vries APJ. et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014; 14: 1992–2000.
34. Wang J., Wan R., Mo Y., Zhang Q., Sherwood L.C., Chien S. Creating a long-term diabetic rabbit model. Exp Diab Res. 2010; 2010: 10.
35. WHO. Prevention and management of the global epidemic obesity .Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3–5 June; 1997. Geneva WHO.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 07.12.18

### 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 «Forcipe» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 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 разделах «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 (хотя бы один из соавторов статьи должен быть либо студентом, либо молодым ученым — до 35 лет).

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.

### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес [sovetsno.gpmu@gmail.com](mailto:sovetsno.gpmu@gmail.com). Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

### СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности

опубликования в открытой печати (бланк можно запросить [sovetsno.gpmu@gmail.com](mailto:sovetsno.gpmu@gmail.com)).

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.

## 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 лица-

ми, 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 И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Forcipe» 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.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

**Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):**

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. 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>.
3. 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 информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Forcipe» 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 (Biscussion), 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).

4. 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, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. 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 цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

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.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв 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., Worrington A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

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.

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

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

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: 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.

Описание Интернет-ресурса

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](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)

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

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (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).

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.

1. 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».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирова-

ния, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. 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] (znak tochka) 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] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

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

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [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 конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritn 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](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (accessed 02.07.2012). (in Russian).

### ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

#### 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.

#### Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) —

7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колоннитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

### 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 с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
E-mail: [sovetsno.gpmu@gmail.com](mailto:sovetsno.gpmu@gmail.com).