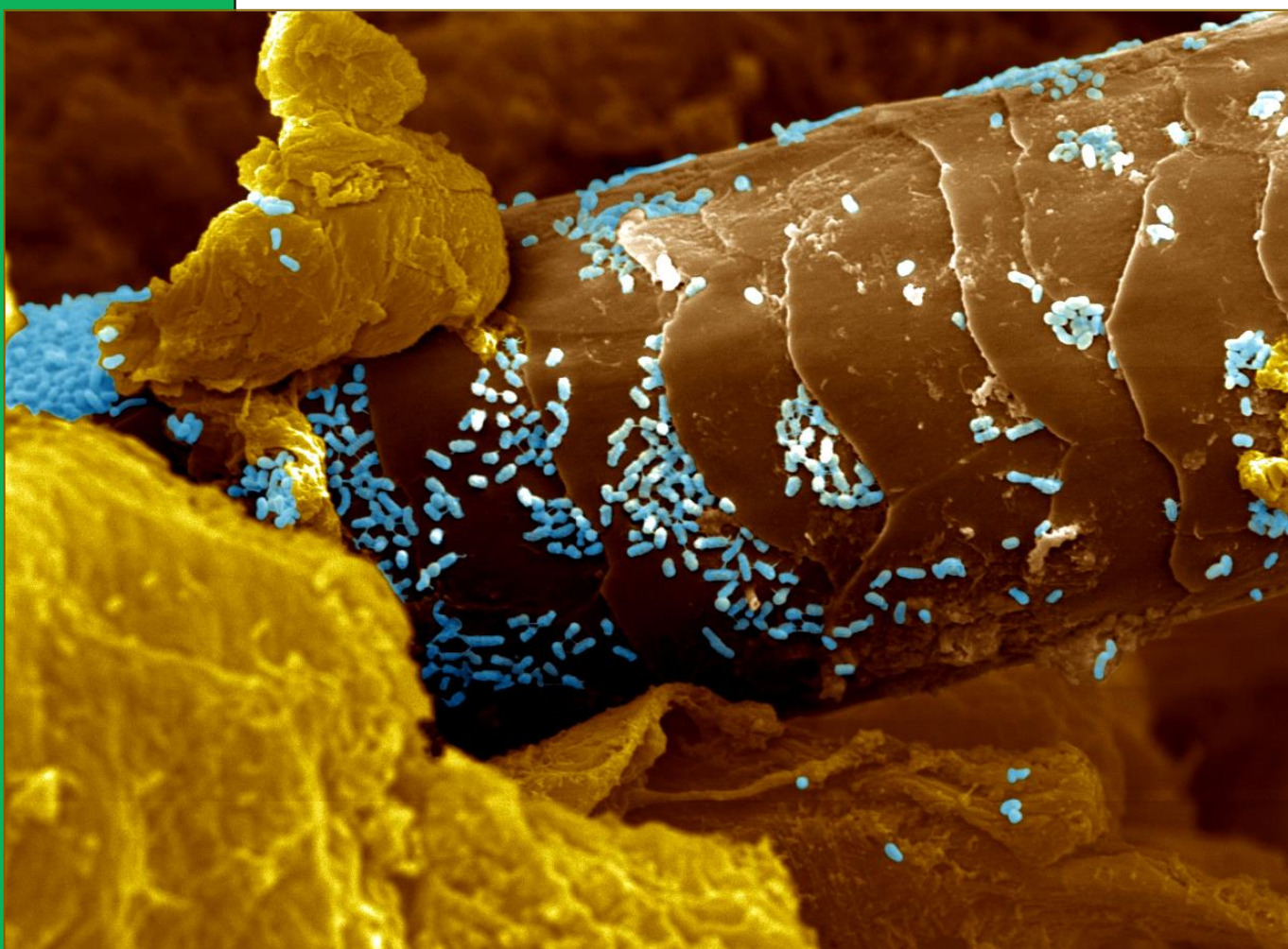


ISSN 1812-3171 (Print)
ISSN 2686-8741 (Online)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ

MORPHOLOGICAL NEWSLETTER



Том 31
Volume 31
№ 4
2023

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ВЕДОМОСТИ
MORPHOLOGICAL
NEWSLETTER
MORFOLOGICHESKIE
VEDOMOSTI**

**Журнал включен в итоговую категорию К2 действующего Перечня
рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для
опубликования основных результатов диссертационных исследований**

**The Journal included in the current List of Periodicals recommended by the Higher
Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education
of the Russian Federation for publication of the main results of Theses**

WWW.MORPHOLETTER.COM

**Том (Vol) 31 № 4
САНКТ – ПЕТЕРБУРГ
SAINT – PETERSBURG
2023**



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ АНАТОМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор, академик РАН И.Н. Боголепова

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

профессор И.И. Марков

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

профессор В.Н. Николенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

профессор, действительный член РАЕН Р.М. Хайруллин

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

профессор Н.Т. Алексеева (Воронеж);
профессор В.П. Балашов (Саранск);
профессор Д. Бобинац (Риека, Хорватия);
профессор, член-корр. РАН Т.Г. Боровая (Москва);
профессор И. Варга (Братислава, Словакия);
профессор З.А. Воронцова (Воронеж);
профессор Д.К. Гармаева (Якутск);
профессор И.В. Гайворонский (Санкт-Петербург);
профессор Х. Дуке Парра (Манисалес, Колумбия);
профессор С.В. Ключкова (Москва);
профессор В.И. Козлов (Москва);
профессор Е.Н. Комиссарова (Санкт-Петербург);
профессор Б. Крамер (Йоханнесбург, ЮАР);
профессор Н.А. Лысов (Самара);
профессор, академик РАН Д.Б. Никитюк (Москва);
профессор И.А. Одинцова (Санкт-Петербург);
профессор Ф. Паульсен (Эрланген, Германия);
профессор Н. дэ Пратэс (Сан-Пауло, Бразилия);
профессор И.Н. Путалова (Омск);
профессор Е.В. Слесарева (Ульяновск);
профессор М. дель Соль (Темуко, Чили);
профессор Д.А. Старчик (Санкт-Петербург);
профессор Г. Теофиловски-Парапид (Белград, Сербия);
профессор Т.А. Цехмистренко (Москва);
профессор, академик РАН В.А. Черешнев (Екатеринбург);
профессор И.Н. Чаиркин (Москва);
профессор Е.Ю. Шаповалова (Симферополь);
профессор С.Е. Шемяков (Москва)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций РФ (Роскомнадзор РФ) ПИ № ФС 77-68555 от 31.01.2017 г.

ISSN: 1812-3171 (Print)

ISSN: 2686-8741 (Online)

АДРЕС РЕДАКЦИИ ЖУРНАЛА

198099, Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Калинина, дом 8, корпус 2 литер А
редакция журнала
«Морфологические ведомости»
телефон: + 7 812 612-99-50
факс: +7 812 612-99-50
e-mail: morpholetter@gmail.com,
mail@spbreaviz.ru

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Медицинский университет РЕАВИЗ
443001, Россия, г. Самара,
ул. Чапаевская, дом 227,
телефон: + 7 846 333-54-51
факс: +7 846 270-49-47
e-mail: mail@reaviz.ru

ИЗДАТЕЛЬ

Медицинский университет РЕАВИЗ
443001, Россия, г. Самара,
ул. Чапаевская, дом 227,
телефон: + 7 846 333-54-51
факс: +7 846 270-49-47
e-mail: mail@reaviz.ru

Исполнительный директор

ректор Медицинского университета
РЕАВИЗ, профессор И.О. Прохоренко

Редакционно-издательский отдел

Руководитель отдела:
доцент С.Н. Юхимец
Оригинал-макет и верстка:
В.И. Маркова и Е.А. Самсонова
Перевод с английского:
профессор Р.М. Хайруллин
и доцент Т.В. Толстова

ПЕРИОДИЧНОСТЬ

Ежеквартальный журнал

ПОДПИСКА

Подписной индекс по каталогу Роспечать
«Газеты. Журналы» - 83223

Научные и информационные материалы
журнала рецензированы.

© Авторские права: копирование, распространение и использование материалов журнала с уведомлением редакции по свободной лицензии Creative Commons с указанием авторства, некоммерческой, с сохранением условий - CC BY-NC-SA.

Тираж 600 экз.



RUSSIAN NATIONAL SCIENTIFIC ANATOMICAL JOURNAL

EDITOR IN CHIEF

Professor, Academician of RAS **Irina Bogolepova**

DEPUTY EDITOR IN CHIEF

Professor **Igor Markov**

SCIENTIFIC EDITOR

Professor **Vladimir Nikolenko**

MANAGING EDITOR

Professor, Full Member of RANS **Radik Khayrullin**

EDITORIAL BOARD:

Professor **Nataliya Alekseeva** (Voronezh);
Professor **Vladimir Balashov** (Saransk);
Professor **Dragica Bobinac** (Rijeka, Croatia);
Professor, Corresponding Member of RAS
Tat'yana Borovaya (Moscow);
Professor **Ivan Chairkin** (Moscow);
Professor, Academician of RAS **Vladimir Chereshev**
(Ekaterinburg);
Professor **Jorge Duque Parra** (Manizales, Colombia);
Professor **Ivan Guyvoronsky** (Saint-Petersburg);
Professor **Darima Garmaeva** (Yakutsk);
Professor **Svetlana Klochko** (Moscow);
Professor **Elena Komissarova** (Saint-Petersburg);
Professor **Valentin Kozlov** (Moscow);
Professor **Beverley Kramer** (Johannesburg, South Africa);
Professor **Nikolay Lysov** (Samara);
Professor, Academician of RAS **Dmitry Nikityuk** (Moscow);
Professor **Irina Odintsova** (Saint-Petersburg);
Professor **Friedrich Paulsen** (Erlangen, Germany);
Professor **Nadir de Prates** (São Paulo, Brazil);
Professor **Irina Putalova** (Omsk);
Professor **Elena Shapovalova** (Simferopol');
Professor **Sergey Shemyakov** (Moscow);
Professor **Elena Slesareva** (Ulyanovsk);
Professor **Mariano del Sol** (Temuco, Chile);
Professor **Dmitry Starchik** (Saint-Petersburg);
Professor **Gordana Teofilovski-Parapid** (Belgrade, Serbia);
Professor **Tat'yana Tsekhmistrenko** (Moscow);
Professor **Ivan Varga** (Bratislava, Slovakia);
Professor **Zoya Vorontsova** (Voronezh)

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications of the Russian Federation (Roskomnadzor of Russia)
PI No. FS 77-68555 of January 31, 2017
ISSN: 1812-3171 (Print)
ISSN: 2686-8741 (Online)

JOURNAL EDITORIAL BOARD ADDRESS

Editorial Board of the journal
«Morphological Newsletter»
Leater A bldg. 2
8 Kalinin Street
Saint-Petersburg, Russia RU 198099
phone: +7 812 612-99-50
fax: +7 812 612-99-50
e-mail: morpholetter@gmail.com,
mail@spbreviz.ru

FOUNDER OF THE JOURNAL

Medical University REAVIZ
227 Chapaevskaya street
Samara, Russia RU 443001
phone: +7 846 333-54-51
fax: +7 846 270-49-47
e-mail: mail@reaviz.ru

PUBLISHER

Medical University REAVIZ
227 Chapaevskaya street
Samara, Russia RU 443001
phone: +7 846 333-54-51
fax: +7 846 270-49-47
e-mail: mail@reaviz.ru

Executive Director -

Rector of Medical University REAVIZ
Professor Inga Prokhorenko

Publishing Department

Head of Department:
Associate Professor
Sergey Yukhimets

Original-layout and
typesetting: Valeriya Markova
and Ekaterina Samsonova
Translation to English:
Professor Radik Khayrullin
and Docent Tat'yana Tolstova

PERIODICITY

Quarterly journal

SUBSCRIPTION

Subscription index on the Catalogue «Newspapers. Journals» of the «Rospechat' Company» - 83223
Scientific and informational materials of the journal are peer-reviewed.

©Copyright: copying, distribution and use of journal materials only with notification of the editors under a free **Creative Commons** license with attribution, non-profit, subject to conditions - CC BY-NC-SA.
Circulation - 600 copies

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

«МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ - MORPHOLOGICAL NEWSLETTER»

публикует научные статьи по следующим шифрам научных специальностей
Номенклатуры научных специальностей, утвержденной Министерством науки и высшего
образования Российской Федерации, по которым присуждаются ученые степени по
состоянию на 24 октября 2023 года:

область науки

1 - естественные науки,

группа научных специальностей

1.5 - биологические,

научные специальности:

1.5.22 - клеточная биология (медицинские науки),

1.5.23 - биология развития, эмбриология (медицинские науки),

1.5.24 - нейробиология (медицинские науки),

1.5.24 - нейробиология (биологические науки);

область науки

3 - медицинские науки,

группа научных специальностей

3.3 - медико-биологические науки,

научные специальности:

3.3.1 - анатомия и антропология (медицинские науки),

3.3.2 - патологическая анатомия (медицинские науки),

3.3.2 - патологическая анатомия (биологические науки)

Область результатов научных исследований, публикуемых в журнале, соответствует
шифрам международной Универсальной десятичной классификации (УДК):

611 - анатомия и сравнительная анатомия,

572.5 - соматология,

572.7 - морфология;

кодам рубрикатора Государственного рубрикатора научно-технической информации
(ГРНТИ) Российской Федерации:

34.21.00 - эмбриология,

34.19.00 - цитология,

34.37.15 - морфологическая антропология,

34.41.00 - морфология человека и животных

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

«МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ - MORPHOLOGICAL NEWSLETTER»

ИНДЕКСИРУЕТСЯ И ДЕПОНИРУЕТСЯ РОССИЙСКИМИ И МЕЖДУНАРОДНЫМИ
НАУКОМЕТРИЧЕСКИМИ, ИНФОРМАЦИОННЫМИ И БИБЛИОГРАФИЧЕСКИМИ
БАЗАМИ ДАННЫХ И НАУЧНЫМИ БИБЛИОТЕКАМИ

THE SCIENTIFIC JOURNAL

«MORPHOLOGICHESKIE VEDOMOSTI - MORPHOLOGICAL NEWSLETTER» IS
INDEXED AND DEPOSITED AT THE RUSSIAN AND INTERNATIONAL
SCIENTOMETRIC, INFORMATION AND BIBLIOGRAPHIC DATABASE
AND SCIENTIFIC LIBRARIES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Цехмистренко Т.А., Омар С.А., Обухов Д.К., Козлов В.И., Галейся Е.Н., Гурова О.А., Кучук А.В., Митрофанова Е.С.
СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ СЛОЯ V ЗАДНЕЙ АССОЦИАТИВНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ 7-17
- Фоканова О.А., Кораблева Т.В., Фоканов К.С.
ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СТРУКТУРУ СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ У КРЫС 18-24
- Пустовая К.Н.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА КОЖИ ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ КЛЕЩЕЙ РОДА DEMODEX 25-33
- Тахавиев Р.В., Головнева Е.С., Брюхин Г.В.
ВЛИЯНИЕ ЗЕЛЕННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОМОДУЛЯЦИИ НА ПЛОТНОСТЬ РАСПОЛОЖЕНИЯ МИОСАТЕЛЛИТОЦИТОВ В РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ 34-39
- Султанова К.Н., Неофитов И.С., Титова А.А., Билялов А.И., Урсан Р.В., Андреева Д.И., Калигин М.С., Киясов А.П.
ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (АСОМУС): А- И Δ-КЛЕТКИ ПОЯВЛЯЮТСЯ РАНЕЕ В-КЛЕТОК 40-47
- Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В., Бормотов А.В., Ваньков В.А., Бовтунова С.С.
УЛЬТРАСТРУКТУРА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ МАНИФЕСТНОЙ СТАДИИ У КРОЛИКОВ 48-56
- Румянцев В.Н., Гайворонский И.В., Суров Д.А.
АРХИТЕКТОНИКА И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВНУТРЕННЕЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ И ЕЕ ОСНОВНЫХ ВЕТВЕЙ 57-64
- Иманова В.Р., Вагапова В.Ш., Рыбалко Д.Ю., Меньшикова З.Ф., Почуева Н.Н.
ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ СВЯЗОК НАДКОЛЕННИКА ЧЕЛОВЕКА 65-70

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Николенко В.Н., Полякова О.Л., Секирина Е.А., Жарикова Т.С.
ПОЛОВАЯ, ВОЗРАСТНАЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ АНАТОМИИ ГУБ РТА ЧЕЛОВЕКА 71-79

ДАТЫ, СОБЫТИЯ

- Ничипорук Г.И.
ПРОФЕССОР ИВАН ВАСИЛЬЕВИЧ ГАЙВОРОНСКИЙ – К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ 80-83

TABLE OF CONTENTS



RESEARCH ARTICLES

- Tsekhmistrenko TA, Omar SA, Obukhov DK, Kozlov VI, Galeysya EN, Gurova OA, Kuchuk AV, Mitrofanova EE
THE STRUCTURAL CHANGES OF THE LAYER V OF POSTERIOR ASSOCIATIVE CORTEX IN THE HUMAN BRAIN POSTNATAL ONTOGENESIS 7-17
- Fokanova OA, Korablyova TV, Fokanov KS
THE INFLUENCE OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA ON THE RATS VENTRICULAR VASCULAR PLEXUS STRUCTURE 18-24
- Pustovaya KN
THE DETECTION OF POSSIBLE CAUSES FOR HUMAN SKIN BLOOD-TISSUES BARRIER DAMAGE IN THE DEMODEX MITE MODEL 25-33
- Takhaviev RV, Golovneva ES, Bruykhin GV
THE EFFECT OF GREEN LASER PHOTOBIOMODULATION ON THE DENSITY OF MYOSATELLITE CELLS IN REGENERATING SKELETAL MUSCLE TISSUE 34-39
- Sultanova KN, Neofitov IS, Titova AA, Bilyalov AI, Ursan RV, Andreeva DI, Kaligin MS, Kiyasov AP
THE PRENATAL DEVELOPMENT OF THE SPINY MICE (ACOMYS) PANCREATIC ENDOCRINE APPARATUS: A- AND Δ-CELLS APPEAR EARLIER THAN B-CELLS 40-47
- Chaulin AM, Grigorieva YuV, Suvorova GN, Duplyakov DV, Bormotov AV, Van'kov VA, Bovtunova SS
THE RABBIT'S CARDIOMYOCYTES ULTRASTRUCTURE AT THE EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM MANIFESTATION 48-56
- Rumyantsev VN, Guyvoronsky IV, Surov DA
ARCHITECTONICS AND MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE INTERNAL ILIAC ARTERY AND ITS MAIN BRANCHES 57-64
- Imanova VR, Vagapova VSh, Rybalko DYU, Men'shikova ZF, Pochueva NN
THE PRENATAL ONTOGENESIS OF HUMAN PATELLAR LIGAMENTS 65-70

SCIENTIFIC REVIEWS

- Nikolenko VN, Polyakova OL, Sekirina EA, Zharikova TS
SEX, AGE AND ETHNIC VARIABILITY OF HUMAN ORAL LIPS ANATOMY 71-79

DADES, EVENTS

- Nichiporuk GI
PROFESSOR IVAN GUYVORONSKY - TO 70 YEARS ANNIVERSARY 80-83



СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ СЛОЯ V ЗАДНЕЙ АССОЦИАТИВНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

¹Цехмистренко Т.А., ¹Омар С.А., ²Обухов Д.К., ¹Козлов В.И., ¹Галейся Е.Н.,
¹Гурова О.А., ¹Кучук А.В., ¹Митрофанова Е.С.

¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, ²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tsekhmistrenko_ta@pfur.ru

Для цитирования:

Цехмистренко Т.А., Омар С.А., Обухов Д.К., Козлов В.И., Галейся Е.Н., Гурова О.А., Кучук А.В., Митрофанова Е.С. Структурные преобразования слоя v задней ассоциативной коры головного мозга человека в постнатальном онтогенезе. Морфологические ведомости. 2023;31(4):824. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).824](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).824)

Резюме. Задняя ассоциативная область (regio associative posterior - RAP) неокортекса включена в наиболее сложные функциональные системы мозга и участвует в реализации межанализаторного синтеза информации, восприятия, внимания, памяти и когнитивной деятельности. В значительной степени функции RAP определяются микроструктурой слоя V, обеспечивающего многообразие связей в составе нейросетей. Благодаря прижизненным методам исследования мозга человека развиваются представления о функциональных особенностях, но не о структурных преобразованиях различных зон RAP в процессе постнатального развития. Цель исследования состояла в изучении возрастных структурных преобразований внутренней пирамидной пластинки в составе отличающихся по структуре, функциям и топографии зон задней ассоциативной области коры большого мозга у детей от рождения до 12 лет. Объектом исследования послужила задняя ассоциативная область (поля 37 и 19) коры левых полушарий большого мозга 73 мальчиков в возрасте от рождения до 12 лет, погибших от травм без повреждений головного мозга. На парафиновых срезах, окрашенных кризидовым фиолетовым по Нисслю, в годовых интервалах изучали возрастные изменения толщины слоя V и площади профильных полей пирамидных нейронов в его составе. Для визуализации препаратов использовали технологию Image Tools (USA), для морфометрии – программу ImageExpert™ Gauge (Россия). Математическая обработка данных включала ANOVA и ранговый корреляционный анализ Спирмена. Значимые возрастные изменения микроструктуры слоя V RAP наблюдались в течение первых трех лет жизни детей, а также в возрасте от 6 до 8 лет. Они происходили гетерохронно, гетеродинамически и отличались специфическими количественными показателями в поле 37 височной области и поле 19 затылочной области коры в составе RAP. Локальная специфичность формообразующих процессов при их общей однотипной направленности наблюдалась в подполях 37ac, 37a и 37d, в которых микроструктурные параметры имели различную степень взаимосвязи в процессе развития, а также отличались по срокам, темпам и интенсивности наблюдаемых изменений.

Ключевые слова: головной мозг человека, задняя ассоциативная кора, слой V, пирамидные нейроны, постнатальный онтогенез

Статья поступила в редакцию 28 августа 2023

Статья принята к публикации 17 декабря 2023

THE STRUCTURAL CHANGES OF THE LAYER V OF POSTERIOR ASSOCIATIVE CORTEX IN THE HUMAN BRAIN POSTNATAL ONTOGENESIS

¹Tsekhmistrenko TA, ¹Omar SA, ²Obukhov DK, ¹Kozlov VI, ¹Galeysya EN,
¹Gurova OA, ¹Kuchuk AV, ¹Mitrofanova EE

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, ²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation, e-mail: tsekhmistrenko_ta@pfur.ru

For the citation:

Tsekhmistrenko TA, Omar SA, Obukhov DK, Kozlov VI, Galeysya EN, Gurova OA, Kuchuk AV, Mitrofanova EE. The structural changes of the layer v of posterior associative cortex in the human brain postnatal ontogenesis. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):824. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).824](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).824)

Summary. The posterior associative area (regio associative posterior - RAP) of the neocortex is included in the most complex functional systems of the brain and is involved in the implementation of inter-analyzer synthesis of information, perception, attention, memory and cognitive activity. To a large extent, the functions of RAP are determined by the microstructure of layer V, which provides a variety of connections within neural networks. Thanks to intravital methods of studying the human brain, ideas about the functional characteristics, but not about the structural transformations of various RAP zones in the process of postnatal development, are developing. The purpose of the study was age-related structural transformations of the internal pyramidal plate as part of zones of the posterior association area of the cerebral cortex that differ in structure, function and topography in children from birth to 12 years. The object of the study was the posterior associative area (fields 37 and 19) of the cortex of the left cerebral hemispheres of 73 boys aged from birth to 12 years who died from injuries without brain damage. On paraffin sections stained with cresyl violet according to Nissl, age-related changes in the thickness of layer V and the area of the profile fields of pyramidal neurons in its composition were studied at annual intervals. Image Tools technology (USA) was used to visualize the preparations, and the ImageExpert™ Gauge program (Russia) was used for morphometry. Mathematical data processing included ANOVA and Spearman's rank correlation analysis. Significant age-related changes in the microstructure of layer V RAP were observed during the first three years of children's lives, as well as at the ages of 6 to 8 years. They occurred heterochronically, heterodynamically and differed in specific quantitative indicators in field 37 of the temporal region and field 19 of the occipital region of the cortex as part of the RAP. Local specificity of formative processes with their general uniform orientation was observed in subfields 37ac, 37a and 37d, in which microstructural parameters had varying degrees of interconnection during the development process, and also differed in terms, rates and intensity of observed changes.

Keywords: human brain, posterior association cortex, layer V, pyramidal neurons, postnatal ontogenesis

Article received 28 August 2023

Article accepted 17 December 2023

Введение. Задняя ассоциативная область (regio associative posterior, RAP) неокортекса включена в наиболее сложные функциональные системы мозга и участвует в реализации таких интегративных процессов, как сенсорное восприятие, внимание, межанализаторный синтез информации, ориентация в пространстве, опознание компонентов окружающей среды, формирование мотиваций поведения [1-2]. В современной нейроморфологии сформировано достаточно полное представление о citoархитектонике коры в составе RAP, к которой относят поле 37 и прилегающие к нему зоны коры в составе височной, затылочной и теменной областей неокортекса. Однако в наиболее популярной за рубежом citoархитектонической карте К. Бродмана [3], созданной в начале прошлого века, поле 37 описано как однородная по citoархитектонике корковая зона, не имеющая выраженных локальных структурных особенностей. Аналогичные представления разделяются многими зарубежными исследователями и сейчас [4]. В отечественном «Атласе citoархитектоники коры большого мозга» [5] в состав поля 37 включены 6 подполей, из них подполя 37ас, 37с, 37аб и 37б расположены на латеральной поверхности заднего отдела височной доли, подполе 37а - на ее нижнемедиальной и подполе 37д - на медиальной поверхности. Все подполя в составе поля 37 были отнесены к височно-теменно-затылочной подобласти (area temporo-parietooccipitalis, ТРО).

Активное изучение морфофункциональной организации RAP с применением методик прижизненной визуализации мозга в сочетании с нейрофизиологическими и психофизиологическими методами, позволило продемонстрировать функциональную специфику, отличающую разные корковые зоны в составе поля 37, границы которых в той или иной степени совпадают с границами его подполей [6-8]. Поскольку развитие функционально специализированных отделов корковых формаций мозга в постнатальном онтогенезе имеет присущие им локально-специфические характеристики темпов, сроков и других особенностей возрастных

изменений, представляет интерес вопрос о том, существуют ли отличия микроструктурных преобразований между подполями поля 37, а также пограничными с ними корковыми зонами RAP, что могло бы послужить дополнительным обоснованием для уточнения сведений о морфофункциональной организации ТРО в составе RAP у детей. В этом отношении значительный интерес для изучения особенностей возрастных преобразований citoархитектоники неокортекса представляет внутренняя пирамидная пластинка, или слой V, в котором сосредоточены пирамидные нейроны, обеспечивающие в первую очередь ассоциативные и каллозальные связи, а также корково-подкорковые связи RAP с другими корковыми формациями и подкорковыми образованиями в составе распределенных нейросетей коннектома мозга человека [9].

Цель исследования: изучение возрастных структурных преобразований внутренней пирамидной пластинки в составе структурно, функционально и топографически отличающихся зон задней ассоциативной области коры большого мозга у детей от рождения до 12 лет.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужила задняя ассоциативная область коры левых полушарий большого мозга 73 мальчиков в возрасте от рождения до 12 лет, погибших вследствие несчастных случаев от травм без повреждений головного мозга. Разрешение на сбор секционного материала было утверждено этической комиссией Института возрастной физиологии Российской академии образования (протокол № 4 от 15.02.1996). Биоматериал собирали в прозектурах Городской ДКБ № 13 имени Н.Ф. Филатова, Морозовской ДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы, а также в судебно-медицинских моргах отделов № 2 и 4 ГБУЗ «Бюро СМЭ» Московской области. Объекты для исследования группировали в годовых интервалах, каждая возрастная группа включала по 3-8 наблюдений.

Левые полушария большого мозга целиком фиксировали в 10% нейтральном формалине. Руководствуясь «Атласом citoархитектоники коры большого мозга»

[5], образцы для исследования вырезали из височно-теменно-затылочной подобласти коры височной доли в подполях 37ас (задний отдел средней височной извилины на латеральной поверхности полушария), 37а (средний отдел веретенообразной извилины на нижнемедиальной поверхности), 37d (передний отдел язычной извилины на медиальной поверхности), а также из предзатылочной подобласти коры затылочной доли в поле 19 (сзади от теменно-затылочной борозды на границе с подполем 37ас).

Зоны неокортекса для гистологического исследования выбирали с учетом их функциональной значимости. Подполе 37ас принадлежит к дорсальному зрительному пути и в исследованиях с применением прижизненной визуализации мозга человека обозначается как зона V5 или hMT+, связанная со зрительно-моторными реакциями и пространственным восприятием движущихся объектов [10-11]. Подполе 37а играет важную роль в механизмах опознания лица, восприятию формы и цвета визуальных объектов [12-13]. Подполе 37d входит в состав корково-лимбической сети мозга и участвует в фокусировке внимания, модуляции эмоций и активации наглядно-действенного мышления [14]. Выбранный для исследования участок ассоциативного поля 19 (зона V3а) на латеральной поверхности полушария принадлежит, как и подполе 37ас, к дорсальному зрительно-моторному пути [15].

Фрагменты ткани мозга проводили через спирты восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали серии фронтальных срезов толщиной 10 мкм. Затем произвольно отбирали по 4-5 срезов из серии и окрашивали крезиловым фиолетовым по Нисслю. Компьютерная визуализация гистологических препаратов производилась с использованием микроскопа Биолам-15 ЛОМО®, USB камеры UCMOS01300KPA (Altami, Россия) и технологии Image Tools (National Institutes of Health, USA, GNU General Public License версии 2.0) [16]. Для получения количественных данных применяли программу геометрических измерений микрообъектов ImageExpert™ Gauge

(NEXSYS, Россия, госреестр № 46532-11). Для измерения толщины слоя V выбирали программный алгоритм измерения расстояния между объектами. Для определения размеров тел пирамидных нейронов их изображение автоматически отчленялось от фона и после измерения площади профильных полей результаты вносили в файл Excel для дальнейшей обработки. Визуальный контроль обеспечивал отбор нейронов с четко выраженными ядрами и ядрышками, у которых срез проходил через срединную плоскость клетки. Все измерения производились в апикальном отделе извилин.

Объем выборки для каждого возраста и каждого параметра составлял не менее 120 измерений. С помощью пакета SigmaPlot\SPW14 (SYSTAT Software, USA), интегрированного с MS Excel, для изучаемых показателей вычисляли среднюю величину, стандартную ошибку и доверительный интервал. Нормальность распределения вариационных рядов проверяли на основе теста Шапиро-Уилка [17]. При проведении измерений на группе гистологических препаратов, полученных от разных пациентов, применяли метод сравнения средних величин с учетом индивидуальной вариабельности первичных измеряемых объектов [18]. Различия между показателями разных возрастных групп и разных корковых зон одной возрастной группы выявляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с определением F-критерия оценки равенства сравниваемых дисперсий. Различия между выборками считали значимыми, если F-критерий был больше его критического значения для уровня значимости различий дисперсий $\alpha=0,01$ и уровня значимости различий средних величин $p\leq 0,05$. Для подтверждения значимости различий между выборками с различным числом наблюдений использовали тест Тьюки-Крамера [17].

Для выяснения вопроса о том, насколько взаимосвязаны между собой возрастные микроструктурные изменения в различных корковых зонах, нами были рассчитаны в годичных интервалах и в ранговой шкале коэффициенты корреляции Спирмена (R_s) между среднегруппо-

выми величинами изучаемых количественных параметров. Оценка тесноты связи производилась с применением шкалы Чеддока и таблицы критических значений Стьюдента [19].

Результаты исследования и обсуждение. Толщина внутренней пирамидной пластинки у новорожденных в

подполе 37ас составила в среднем 182 ± 7 мкм, в подполе 37а - 202 ± 5 мкм, в подполе 37d - 210 ± 6 мкм и в поле 19 - 228 ± 10 мкм (таблица 1).

Таблица 1

Возрастные изменения толщины слоя V в задней ассоциативной области коры левого полушария большого мозга у детей от рождения до 12 лет

Возраст в годах	N	Подполе 37ас (M±m, мкм)	Подполе 37а (M±m, мкм)	Подполе 37d (M±m, мкм)	Поле 19 (M±m, мкм)	ANOVA (различия между корковыми зонами): df _{меж} 3, df _{вн} 476
Новорожденные	7	182±7 ⁺⁺ , ⁺⁺⁺	202±5	210±6	228±10	F = 7,0976 p = 0,00141; α=0,01
1	3	230±10 ⁺⁺⁺	246±6	249±8	271±7	F = 4,8113 p = 0,03362; α=0,01
2	7	268±7*	279±9*	266±11*	272±13	F = 0,3223 p = 0,8092; α>0,05
3	6	276±10	288±7	282±7	292±12*	F = 0,5589 p = 0,6482; α>0,05
4	3	278±10	289±10	286±13	282±10	F = 0,2042 p = 0,8907; α>0,05
5	3	280±14	290±12	292±19	299±11	F = 0,3075 p = 0,8195; α>0,05
6	8	282±10	314±8**	294±11	316±11	F = 2,626 p = 0,06997; α>0,05
7	5	302±23	286±9	296±10	293±11	F = 0,2101 p = 0,8879; α>0,05
8	5	291±19	285±12	294±10	298±11	F = 0,1649 p = 0,9185; α>0,05
9	6	296±17	281±11	287±11	315±14	F = 1,3682 p = 0,2812; α>0,05
10	7	292±13	287±11	268±9	302±9	F = 1,7574 p = 0,1822; α>0,05
11	7	294±12	289±13	280±12	304±10	F = 0,7108 p = 0,5551; α>0,05
12	6	297±15	300±17	270±10	313±9	F = 1,9225 p = 0,1585; α>0,05
ANOVA (различия между возрастными группами): df _{меж} 12, df _{вн} 1547		F = 6,7499 p = 1,696e-7 α=0,01	F = 7,4507, p = 3,61492e-8 α=0,01	F = 5,3913 p = 4,199e-7 α=0,01	F = 5,4184 p = 3,927e-7 α=0,01	

Примечание: значимые различия в подполе/поле коры, * - при $p < 0,001$ по сравнению с новорожденным; ** - при $p < 0,01$ по сравнению со значимым показателем в предыдущей возрастной группе. Значимые различия в одной возрастной группе: ++ - с подполем 37d, +++ - с полем 19. В этой таблице и таблице № 2 следующие обозначения: N - число индивидуумов в возрастной группе; M – средняя величина, m – стандартная ошибка средней; ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ); df_{меж} – межгрупповое число степеней свободы, df_{вн} – внутригрупповое число степеней свободы, F – критерий оценки равенства сравниваемых дисперсий, p – уровень значимости различий средних величин, α - уровень значимости различий дисперсий по F-критерию

Уже у новорожденных толщина слоя V (Tv) в подполе 37ас имела значимые различия с аналогичным показателем в подполе 37d и поле 19. Несмотря на ин-

тенсивное нарастание толщины общего коркового поперечника RAP в течение первого года жизни, показанное нами ранее [20], Tv от рождения до 12 месяцев из-

менялась незначительно. Тем не менее к концу 1 года различия между подполями поля 37 сглаживались за счет нарастания толщины внутренней пирамидной пластинки в подполе 37ас. К 2 годам в исследованных подполях ТРО Тv увеличивалась с разной интенсивностью: в подполе 37ас в 1,5 раза, в подполе 37а – в 1,4 раза, в подполе 37d – в 1,3 раза по сравнению со среднегрупповыми показателями новорожденных. К 3 годам Тv нарастала в поле 19 затылочной области коры в 1,3 раза по сравнению с новорожденными детьми. После 3 лет Тv стабилизировалась и во всех исследованных корковых зонах не изменялась вплоть до 12 лет, за исключением подполя 37а, в котором продолжала нарастать до 6 лет. К этому возрасту Тv увеличилась в 1,6 раза по сравнению с новорожденными, после чего рост слоя V в толщину завершился. Таким образом, наиболее значимые изменения толщины внутренней пирамидной пластинки в отдельных зонах RAP наблюдались к 2, 3 и 6 годам, отличаясь в различных подполях ТРО и поле 19 затылочной области коры по интенсивности и срокам возрастных изме-

нений. Различия по толщине слоя V между топографически отличающимися зонами коры в составе RAP были обнаружены только на возрастном отрезке от рождения до 12 месяцев и составляли у новорожденных около 20-25%, а у годовалых детей – порядка 15-18% от сравниваемых среднегрупповых величин Тv. Одним из наиболее важных микроструктурных компонентов слоя V являются пирамидные нейроны, обеспечивающие реализацию внутрикорковых, межкорковых и корково-подкорковых связей RAP. У новорожденных пирамидные нейроны в слое V отличались мелкими размерами, слабой внутриклеточной дифференцировкой и незрелой формой клеточных тел, имеющих закругленное основание (рис. 1А). Анализ возрастных изменений размеров нейронов слоя V показал, что площади профильных полей пирамидных нейронов (profile field area, Pfa) на срезе различались между всеми исследованными зонами коры. Наибольшие среднегрупповые показатели Pfa были обнаружены в подполях 37ас и 37а, где достигали соответственно $86,5 \pm 3,3$ и $103,5 \pm 3,6$ мкм².

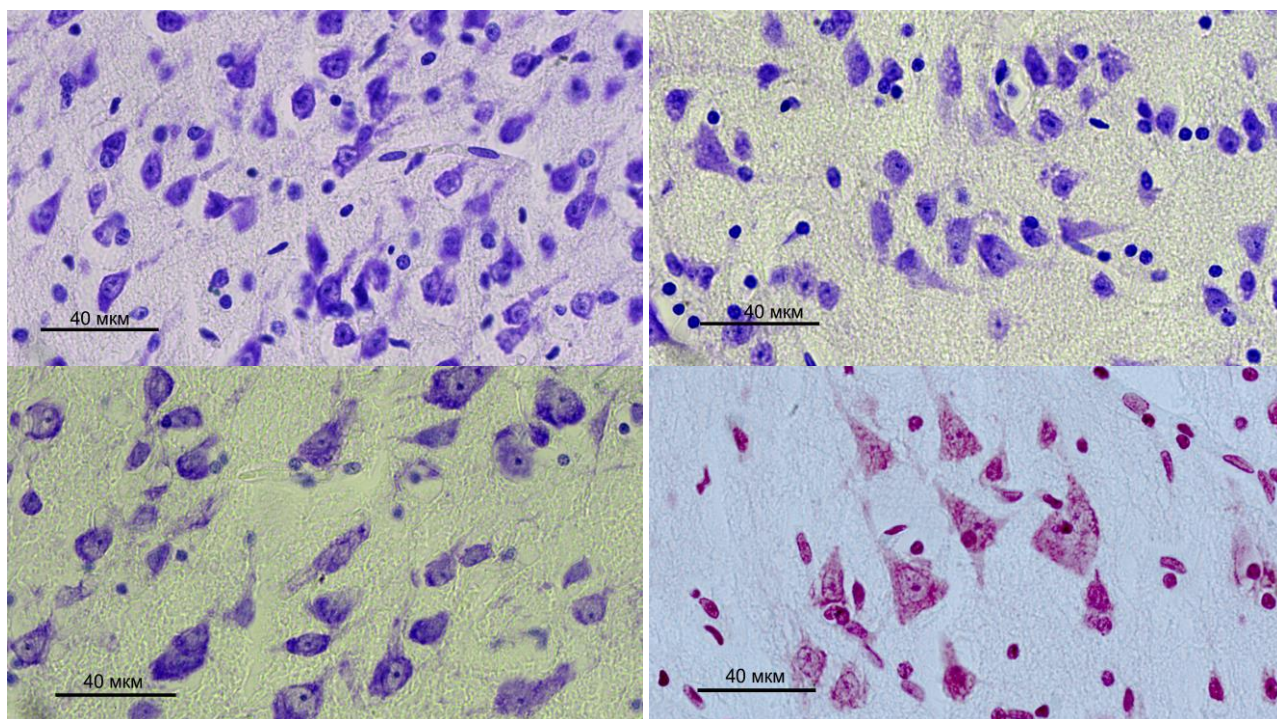


Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов V слоя подполя 37d в составе задней ассоциативной области коры большого мозга у детей. Обозначения: А – новорожденный, Б – 1 год, В – 3 года, Г – 8 лет. Дифференцировка и увеличение размеров пирамидных нейронов с возрастом. Окр.: крейоловым фиолетовым по Нислю. Ув.: x400

Таблица 2

Изменения площади профильных полей пирамидных нейронов слоя V в задней ассоциативной области коры большого мозга у детей от рождения до 12 лет

Возраст в годах	N	Подполе 37ac (M±m, мкм)	Подполе 37a (M±m, мкм)	Подполе 37d (M±m, мкм)	Поле 19 (M±m, мкм)	ANOVA (различия между корковыми зонами): df _{меж} 3, df _{вн} 476
Новорожденные	7	86,5±3,3 ^{+,++} , +++	103,5±3,6 ⁺⁺ , +++	71,2±2,2 ⁺⁺⁺	51,4±2,1	F = 59,852 p = 4,441e-16 α=0,01
1	3	154,4±5,7 [*]	188,7±6,3 ^{****}	174,5±5,8 ^{****}	136,3±5,9 [*]	F = 14,9324 p = 2,639e-9 α=0,01
2	7	159,4±6,4 ⁺	199,8±6,4 ⁺⁺⁺	181,7±7,1	167,2±6,9	F = 7,069 p = 0,0001175 α=0,01
3	6	175,7±6,5 ⁺	201,6±6,7 ⁺⁺⁺	190,5±7,9	173,8±7,2 ^{**}	F = 3,4519 p = 0,01652 α=0,05
4	3	175,9±6,5 ⁺	203,0±7,5 ⁺⁺⁺	188,5±8,2	167,9±6,6	F = 4,5999 p = 0,003474 α = 0,01
5	3	184,3±6,8	210,9±8,7 ⁺⁺⁺	199,4±6,9	178,5±6,6	F = 4,0566 p = 0,007283 α = 0,01
6	8	203,2±7,8 ^{**}	212,3±7,2	211,9±9,1	202,1±6,7	F = 0,4993 p = 0,6829 α>0,05
7	5	211,7±8,2	225,0±7,6 ^{**}	225,4±8,9 ^{**}	199,8±7,6	F = 2,3179 p = 0,07484 α>0,05
8	5	212,0±9,5	222,5±7,6	226,1±9,9	208,3±8,6 ^{**}	F = 0,7677 p = 0,5126 α>0,05
9	6	222,3±8,8	223,4±8,0	222,7±9,6	224,6±8,9	F = 0,0128 p = 0,998 α>0,05
10	7	237,2±9,8	220,4±8,0	221,5±7,3	226,1±7,7	F = 0,8595 p = 0,462 α>0,05
11	7	238,4±9,3	226,8±7,4	223,6±8,5	218,1±7,9	F = 1,0606 p = 0,3655 α>0,05
12	6	237,3±8,3	224,2±7,7	224,2±9,6	225,2±8,0	F = 0,5725 p = 0,6333 α>0,05
ANOVA (различия между возрастными группами): df _{меж} 12, df _{вн} 1547		F = 31,741908 p = 3,315e-8 α=0,01	F = 20,44962 p = 1,751e-10 α=0,01	F = 27,77285 p = 1,75e-10 α=0,01	F = 45,484213 p = 0 α=0,01	

Примечание: значимые различия в подполе/поле коры, * - при p<0,001 по сравнению с новорожденными; ** - при p<0.001÷0.04 по сравнению со значимым показателем в предыдущей возрастной группе. Значимые различия в одной возрастной группе: + - с подполем 37a, ++ - с подполем 37d, +++ - с полем 19

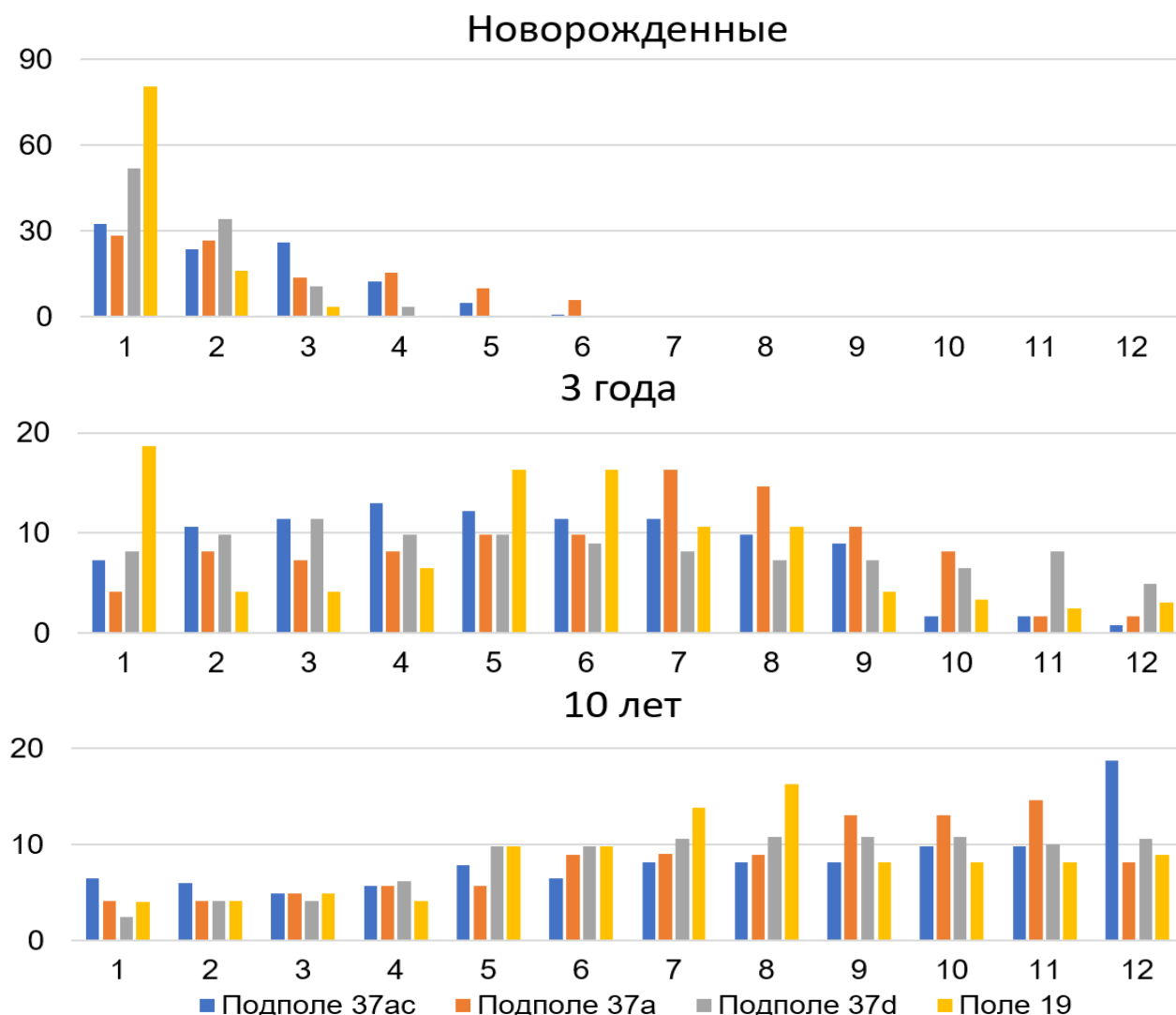


Рис. 2. Диаграммы возрастных изменений относительного содержания пирамидных нейронов разных размерных классов в слое V задней ассоциативной области коры большого мозга у детей. Обозначения: по оси абсцисс – размерные классы: 1 – до 70 мкм², 2 – от 70,1 до 95 мкм², 3 – от 95,1 до 120 мкм², 4 – от 120,1 до 145 мкм², 5 – от 145,1 до 170 мкм², 6 – от 170,1 до 195 мкм², 7 – от 195,1 до 220 мкм², 8 – от 220,1 до 245 мкм², 9 – от 245,1 до 270 мкм², 10 – от 270,1 до 295 мкм², 11 – от 295,1 до 320 мкм², 12 – более 320,1 мкм². По оси ординат – относительное содержание пирамидных нейронов (в %)

В подполе 37d и поле 19 размеры нейронов были значимо меньше и составили соответственно $71,2 \pm 2,2$ и $51,4 \pm 2,1$ мкм². Дисперсионный анализ позволил обнаружить различия по Pfa как между возрастными группами внутри одной и той же корковой зоны, так и различия между разными корковыми зонами в одной возрастной группе (табл. 2).

На первом году жизни размеры пирамидных нейронов синхронно увеличивались во всех зонах RAP: в области ТРО в 1,8–2,5 раза, в поле 19 затылочной области коры – в 2,7 раза. Нарастание размеров пи-

рамидных нейронов у детей старше 1 года происходило гетерохронно и сопровождалось уменьшением плотности нейронов, типизацией формы и внутриклеточной дифференцировкой (рис. 1.Б, В, Г). К 3 годам значимое увеличение Pfa наблюдалось в поле 19, к 6 годам – в подполе 37ас, к 7 годам – в подполях 37а и 37d, к 8 годам – в поле 19, после чего нарастание Pfa по среднегрупповым показателям завершалось во всех исследованных корковых зонах RAP. Увеличение среднегрупповых показателей Pfa у детей от 1 до 8 лет происходило в ТРО с интенсивностью 2,3 –

5,3% в год, а в поле 19 – 7,5% в год. При этом среднегрупповой прирост Pfa от рождения до 12 лет в подполях ТРО варьировал от 116,6% до 215,0%, а в поле 19 составил 338,1% по отношению к показателям новорожденных.

Значимые различия между среднегрупповыми показателями Pfa в слое V разных корковых зон наблюдались у детей в возрасте от рождения до 5 лет. Наиболее мелкие по размерам нейроны были характерны для поля 19, наиболее крупные – для подполя 37a. Различия по величине Pfa между различными зонами RAP к концу 1-го года жизни достигали 28-38%, а к 5 годам составляли не более 15-18% от сравниваемых среднегрупповых показателей Pfa.

Анализ распределения пирамидных нейронов по размерным классам показал, что у новорожденных в V слое RAP преобладали сверхмалые и малые нейроны 1-4 классов. Нейроны, относящиеся к средним 5-6 классам были обнаружены только в подполях 37ac и 37a, где составляли соответственно 5,7 и 15,5% от клеточной выборки (рис. 2). У детей в возрасте 3 лет по результатам морфометрии наибольшее число пирамидных нейронов слоя V было отнесено к средним 5-8 размерным классам. В подполе 37ac их относительное содержание достигало 44,8%, в подполе 37a – 50,5%, в подполе 37d – 34,1% и в поле 19 – 53,8% от всей совокупности клеток. Крупные и сверхкрупные нейроны 9-12 классов в подполях 37a и 37d ТРО на нижнемедиальной и медиальной поверхностях полушария составляли от 21,9 до 26,8%, а в подполе 37ac и поле 19, граничащих друг с другом на его латеральной поверхности – не более 12,9%.

К 10 годам нейроны крупноклеточных классов в подполях ТРО уже составляли от 42,2 до 48,7% от всех доступных для исследования клеток, а в поле 19 – не менее 33,0%. Нарастание относительного числа крупных и сверхкрупных нейронов сопровождалось уменьшением содержания малых и сверхмалых клеток в подполях ТРО до 18,8-23,1%, в поле 19 – до 16,8% от общего числа пирамидных нейронов. Несмотря на уменьшение с возрастом содержания мелких нейронов, их присут-

ствие в слое V исследованных зон RAP оставалось существенным у детей всех возрастных групп вплоть до 12 лет, что, по-видимому, свидетельствует о большой значимости пирамидных нейронов 1-4 размерных классов для реализации функциональной активности внутренней пирамидной пластинки и задней ассоциативной области коры в целом.

Таким образом, значимое увеличение размеров пирамидных нейронов в области внутренней пирамидной пластинки RAP у детей происходило к концу 1 года жизни, в 3 года, а также на возрастном промежутке от 6 до 8 лет. Эти преобразования создают предпосылки для совершенствования механизмов мозговой деятельности с участием RAP, поскольку нарастание Pfa сопровождается усложнением дендритных ветвлений нейронов, увеличением числа их синаптических контактов и расширением их рецептивных полей, способствуя более тонкой настройке сложившегося межклеточного взаимодействия в системе функционально специализированных нейросетей [21]. Среднегрупповые показатели Pfa в разных зонах RAP у детей старше 5 лет не имели значимых различий. Отсюда следует, что нарастание размеров нейронов в слое V на протяжении 6-8 лет хотя и несколько отличалось по срокам в разных корковых зонах, но в известной степени приводило к относительному единообразию размерных классов нейронов в функционально и топографически различающихся зонах RAP.

По данным корреляционного анализа между возрастными изменениями толщины слоя V в подполях ТРО была обнаружена прямая двусторонняя положительная, но различная по силе теснота связи. Между изменениями Tv в подполях 37ac и 37a выявлена умеренная, но статистически незначимая связь ($R_s = 0,43$; $p = 0,15$), в подполях 37ac и 37d – заметная связь ($R_s = 0,56$; $p = 0,05$). Tv в поле 19 затылочной области коры сильно коррелировали с аналогичными показателями в подполе 37ac ($R_s = 0,74$; $p = 0,004$), менее тесно, но заметно и значимо – в подполе 37a ($R_s = 0,67$; $p = 0,01$), а также имели умеренную, но статистически незначимую связь с подполем 37d ($R_s = 0,50$; $p = 0,08$).

Из этого следует, что наиболее тесная корреляционная взаимосвязь в процессе макроструктурных постнатальных изменений слоя V характерна для подполя 37ас и поля 19 - зон RAP, расположенных на латеральной поверхности левого полушария большого мозга и входящих в состав функционального коркового кластера RAP - hVN+ и V3a, играющего важную роль в зрительно-моторном анализе [22] и реализации аспектов речевой деятельности связанных со зрительным восприятием, например в жестовой речи или в произнесении читаемого текста [23].

Менее тесная, но значимая корреляционная связь между подполями 37а и 37d на нижнемедиальной и медиальной поверхности полушария отражает сопряженное развитие слоя V в корковых локусах RAP, функциональное взаимодействие между которыми, а также с другими областями неокортекса, обеспечивается посредством ассоциативных и проекционных связей, в частности, волокнами нижнего затылочно-лобного пучка, нижнего продольного пучка, корково-таламическими и таламо-корковыми волокнами [24]. Благодаря функциональной интеграции, достигающейся на основе синхронизации развития слоя V в подполях 37а, 37d и многочисленных межкорковых и трансталамических связей между ними, реализуются механизмы зрительного опознания, многоаспектного восприятия лица (узнавание, запоминание, оценка эмоционального состояния, социального статуса и прочее) [25]. Незначительная корреляционная связь между латерально расположенными зонами RAP, и подполем 37а в области веретенообразной извилины на нижнемедиальной поверхности полушария большого мозга, по-видимому, обусловлена существенными различиями их визуальных и не визуальных функций в составе крупномасштабных мозговых нейросетей [26]. Корреляционный анализ возрастных изменений Pfa слоя V в составе RAP позволил обнаружить сильную положительную связь между размерами пирамидных нейронов всех исследованных корковых зон в процессе возрастных микроструктурных преобразований внутренней пирамидной пластинки. Коэффици-

енты корреляции Rs варьировали в пределах от 0,78 до 0,96 при $p < 0,001$. Результаты анализа корреляции Спирмена также позволили установить сильную положительную связь между возрастными изменениями Tv и Pfa в каждой из исследованных корковых зон ($R_s = 0,66 \div 0,90$; $p < 0,001 \div 0,01$). Исключение составило подполе 37а, где теснота связи между нарастанием толщины слоя V и увеличением размеров пирамидных нейронов оказалась незначительной ($R_s = 0,45$, $p = 0,12$). По-видимому, нарастание внутренней пирамидной пластинки в этом подполе, контролирующем опознание сложных зрительных объектов и их запоминание, в существенной степени определяется возрастными изменениями не только клеточных микроструктурных компонентов неокортекса, но и внутрикорковых волокон, а также в определенной степени – глияльно-сосудистого компонента, что нуждается в дополнительном исследовании.

Заключение. Наиболее значимые возрастные изменения микроструктурной организации внутренней пирамидной пластинки задней ассоциативной коры у детей наблюдаются в течение первых трех лет жизни, а также на возрастном отрезке от 6 до 8 лет. Структурные преобразования слоя V происходят гетерохронно, гетеродинамически и отличаются специфическими количественными характеристиками в различных цитоархитектонических полях, таких как поле 37 в коре заднего отдела височной доли и поле 19 в периферическом отделе коры затылочной доли полушария большого мозга. Такой же принцип локальной специфичности при сходной направленности формообразующих процессов наблюдается в области подполей поля 37, отнесенных к височно-теменно-затылочной подобласти задней ассоциативной коры. Возрастные изменения в подполях 37ас, 37а и 37d имеют различную тесноту связи между микроструктурными параметрами в процессе развития, а также отличаются по срокам, темпам и интенсивности наблюдаемых изменений, что служит дополнительным подтверждением наличия отдельных подполей в составе поля 37 височно-теменно-затылочной подобласти неокортекса.

Литература References

1. Kumar A, Wroten M. Agnosia. 2023 Jan 30. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630208>
2. Barton JJ. Higher cortical visual deficits. Continuum (Minneapolis, Minn.), 20 (4 Neuro-ophthalmology). 2014:922-941. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000453311.29519.67>
3. Brodmann K. Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex. The Principles of Comparative Localisation in the Cerebral Cortex Based on Cytoarchitectonics by Dr. K. Brodmann. New York-London: Springer Science, 2006.- 295pp
4. Eifuku S. Shinkei kenkyu no shingo [Brodmann Areas 27, 28, 36 and 37: The Parahippocampal and the Fusiform Gyri]. Brain and nerve. 2017;69(4):439-451. <https://doi.org/10.1147/mf.1416200762>
5. Atlas tsitoarkhitektoniki kory bol'shogo mozga chelovek. Pod red. Sarkisova S.A., Filimonova I.N., Kononovoj E.P., Preobrazhenskoy N.S., Kukueva L.A. Moskva: Medgiz, 1955.- 278s. In Russian
6. Taylor J, Xu Y. Representation of color, form, and their conjunction across the human ventral visual pathway. NeuroImage. 2022;251(118941):19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118941>
7. Dadario NB, Tanglay O, Stafford JF, et al. Topology of the lateral visual system: The fundus of the superior temporal sulcus and parietal area H connect nonvisual cerebrum to the lateral occipital lobe. Brain and behavior. 2023;13(4):e2945. <https://doi.org/10.1002/brb3.2945>
8. Barnikol UB, Amunts K, Dammers J, et al. Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps. NeuroImage. 2006;31(1):86-108. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.045>
9. Prasad JA, Carroll BJ, Sherman SM. Layer 5 Corticofugal Projections from Diverse Cortical Areas: Variations on a Pattern of Thalamic and Extrathalamic Targets. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2020;40(30):5785-5796. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0529-20.2020>
10. van Kemenade BM, Seymour K, Wacker E, Spitzer B, Blankenburg F, Sterzer P. Tactile and visual motion direction processing in hMT+/V5. NeuroImage. 2014;84:420-427. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.004>
11. Rieckensky I. Extrastriate area V5 (MT) and its role in the processing of visual motion. Ceskoslovenska fysiologie. 2004;53(1):17-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15702885>
12. Grill-Spector K, Weiner KS, Kay K, Gomez J. The Functional Neuroanatomy of Human Face Perception. Annual review of vision science. 2017;3:167-196. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-102016-061214>
13. Barton JJS. Face processing in the temporal lobe. Handbook Clin Neurol. 2022;187:191-210. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00019-5>
14. Liu ML, Liang Fr, Zeng F, et al. Cortical-limbic regions modulate depression and anxiety factors in functional dyspepsia: a PET-CT study. Ann Nucl Med. 2012;26:35-40. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0537-4>
15. Nakhlia N, Korkian Y, Krause MR, Pack CC. Neural Selectivity for Visual Motion in Macaque Area V3A. eNeuro. 2021;8(1):eneuro.0383-20.2020. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0383-20.2020>
16. Schneider C, Rasband W, Eliceiri K. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nat Methods. 2012;9:671-675. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
17. Lemesko BJu. Neparаметрические критерии согласия. Москва: INFRA-M, 2014.- 163s. In Russian
18. Potapova IG, Katinas GS, Stefanov SB. Otsenka i sravnenie srednikh velichin s uchytom variabel'nosti pervichnykh izmeryayemykh ob'ektov i individual'noy izmenchivosti. Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1983;85(9):86-92. In Russian
19. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Per. s angl. Moskva: Praktika, 1998.- 459s. In Russian
20. Omar S, Tsekhmistrenko TA, Kozlov VI, i dr. Mikrostrukturnye izmeneniya zadney assotsiativnoy kory bol'shogo mozga u detey v techenie pervogo goda zhizni. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2022;11(3):39-48. In Russian. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-39-48>
21. de Jong AP, Schmitz SK, Toonen RF, Verhage M. Dendritic position is a major determinant of presynaptic strength. The Journal of cell biology. 2012;197(2):327-337. <https://doi.org/10.1083/jcb.201112135>
22. Kwan WC, Chang CK, Yu HH, et al. Visual Cortical Area MT Is Required for Development of the Dorsal Stream and Associated Visuomotor Behaviors. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2021;41(39):8197-8209. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0824-21.2021>
23. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. Language and visual perception associations: meta-analytic connectivity modeling of Brodmann area 37. Behavioural neurology. 2015;565871(14). <https://doi.org/10.1155/2015/565871>
24. Bullock D, Takemura H, Caiya CF, et al. Associative white matter connecting the dorsal and ventral posterior human cortex. Brain structure & function. 2019;224(8):2631-2660. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01907-8>
25. Gurtubay-Antolin A, Battal C, Maffei C, et al. Direct Structural Connections between Auditory and Visual Motion-Selective Regions in Humans. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2021;41(11):2393-2405. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1552-20.2021>
26. Brovelli A, Badier JM, Bonini F, et al. Dynamic Reconfiguration of Visuomotor-Related Functional Connectivity Networks. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2017;37(4):839-853. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1672-16.2016>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Цехмистренко Татьяна Александровна, профессор, доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
e-mail: tsekhmistrenko_ta@pfur.ru

Омар Сами Акромович, ассистент кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
e-mail: omar_s@pfur.ru

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tat'yana A. Tsekhmistrenko, Full Professor, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
e-mail: tsekhmistrenko_ta@pfur.ru

Sami A. Omar, Assistant of the Department of Human Anatomy, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
e-mail: omar_s@pfur.ru

Обухов Дмитрий Константинович, профессор, доктор биологических наук, профессор кафедры цитологии и гистологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: dkobukhov@yandex.ru

Козлов Валентин Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
e-mail: kozlov_vi@pfur.ru

Галейся Евгений Николаевич, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
e-mail: evgeny_stv@inbox.ru

Гурова Ольга Александровна, доцент, кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
e-mail: gurova_oa@pfur.ru

Кучук Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
e-mail: kuchuk_av@pfur.ru

Митрофанова Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
e-mail: mitrofanova.ek.78@yandex.ru

Dmitry K. Obukhov, Full Professor, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Cytology and Histology, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation;
e-mail: dkobukhov@yandex.ru

Valentin I. Kozlov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
e-mail: kozlov_vi@pfur.ru

Evgeny N. Galeysya, Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
e-mail: evgeny_stv@inbox.ru

Ol'ga A. Gurova, Candidate of Biological Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
e-mail: gurova_oa@pfur.ru

Andrey V. Kuchuk, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
e-mail: kuchuk_av@pfur.ru

Ekaterina E. Mitrofanova, Assistant of the Department of Human Anatomy, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
e-mail: mitrofanova.ek.78@yandex.ru



ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СТРУКТУРУ СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ У КРЫС

Фоканова О.А., Кораблева Т.В., Фоканов К.С.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, e-mail: oafokanova-76@mail.ru

Для цитирования:

Фоканова О.А., Кораблева Т.В., Фоканов К.С. Влияние острой ишемии головного мозга на структуру сосудистых сплетений желудочков у крыс. Морфологические ведомости. 2023;31(4):764. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).764](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).764)

Резюме. Многие современные хронические заболевания ведут к развитию церебральной гипоперфузии (ишемии мозга). Одной из актуальных проблем при развитии ишемии мозга является состояние его не нейральных структурных компонентов. Цель исследования - изучить количественные показатели структурных компонентов сосудистых сплетений мозга крыс в условиях острой искусственной ишемии. Объектом исследования являлись 30 белых крыс линии Вистар массой 200-220 грамм в возрасте 4 месяцев, разделенных на 6 равных групп по 5 животных: контрольная группа, экспериментальные группы - через 1 час, 1 сутки, 3 суток, 7 суток, 14 суток эксперимента. Наркотизированных животных фиксировали на станке, препарировали обе общие сонные артерии, которые затем плотно лигировали. Рану обрабатывали антисептиком и послойно ушивали. Затем через 1 час, на 1, 3, 7, 14 сутки крысы последовательно выводились из эксперимента. Для оценки объема желудочков головного мозга выбирали срезы, на которых площадь их сечения была максимальной. Показатель объема желудочков головного мозга определяли на оцифрованных микрофотографиях при увеличении в 4 раза путем обведения их границ и последующих расчетов в морфометрической компьютерной программе ImageJ. Определение объемных фракций сосудистых сплетений проводили стереологическим методом на 50 серийных срезах с помощью окулярной сетки с 60 равноудаленными узлами пересечения на микроскопе Микромед при увеличении в 400 раз. В результате исследования установлено, что при острой экспериментальной ишемии головного мозга сосудистые сплетения желудочков претерпевают значительные структурные изменения в разные временные интервалы, во всех отделах желудочков меняется общая и сосудистая архитектура. В боковых желудочках происходит рост максимальной площади, относительный объем сосудистых сплетений снижается, объемная фракция сосудов внутри сплетения увеличивается, объемная фракция клеток уменьшается. Для других желудочков характерна специфическая динамика. Полученные результаты вносят вклад о механизмах патогенеза острой ишемии мозга и ее последствий.

Ключевые слова: желудочки головного мозга, сосудистые сплетения, острая ишемия мозга, ангиоархитектоника, крысы Вистар

Статья поступила в редакцию 15 декабря 2022

Статья принята к публикации 17 декабря 2023

THE INFLUENCE OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA ON THE RATS VENTRICULAR VASCULAR PLEXUS STRUCTURE

Fokanova OA, Korablyova TV, Fokanov KS

Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russian Federation, e-mail: oafokanova-76@mail.ru

For the citation:

Fokanova OA, Korablyova TV, Fokanov KS. The influence of acute cerebral ischemia on the rats ventricular vascular plexus structure. Morphological Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):764. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).764](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).764)

Summary. Many modern chronic diseases lead to the development of cerebral hypoperfusion (brain ischemia). One of the top problems in the development of cerebral ischemia is the state of its non-neural structural components. The purpose of the study is the quantitative indicators of the structural components of the choroid plexuses of the rat brain at acute artificial ischemia. The object of the study was 30 white Wistar rats weighing 200-220 grams at the age of 4 months, divided into 6 equal groups of 5 animals: control group, experimental groups - after 1 hour, 1 day, 3 days, 7 days, 14 days of the experiment. Anesthetized animals were fixed, both common carotid arteries were prepared, which were then tightly ligated. The wound was treated with an antiseptic and sutured in layers. Then, after 1 hour, on days 1, 3, 7, 14, the rats were sequentially removed from the experiment. To assess the volume of the brain ventricles, sections were selected in which their cross-sectional area was maximum. The volume of the ventricles of the brain was determined on digitized micrographs at a 4-fold magnification by tracing their boundaries and subsequent calculations in the morphometric computer program ImageJ. Determination of volumetric fractions of the choroid plexuses was carried out by the stereological method on 50 serial sections using an ocular grid with 60 equidistant intersection nodes on a Micromed microscope at a magnification of 400 times. As a result of the study, it was established that during acute experimental cerebral ischemia, the choroid plexuses of the ventricles undergo significant structural changes at different time intervals, and the general and vascular architecture changes in all parts of the ventricles. In the lateral ventricles, the maximum area increases, the relative volume of the choroid plexuses decreases, the volume fraction of vessels inside the plexus increases, and the volume fraction of cells decreases. Other ventricles are characterized by specific dynamics. The results obtained contribute to the mechanisms of the pathogenesis of acute cerebral ischemia and its consequences.

Keywords: ventricles of the brain, choroid plexuses, acute cerebral ischemia, angioarchitectonics, Wistar rats

Article received 15 December 2022

Article accepted 17 December 2023

Введение. Сосудистые заболевания головного мозга являются главными причинами высокой инвалидизации и смертности, что в более 70% случаев связано с ишемическими типа нарушениями мозгового кровообращения [1-2]. Наибольшее внимание при изучении влияния дефицита кислорода уделяется гематоэнцефалическому барьеру [3-5]. Нарушение структуры гематоэнцефалического барьера приводит к развитию гипоксии, которая проявляется целым спектром гистологических феноменов, начиная от обратимых изменений и заканчивая гибелью нейронов [6-7]. В клетках астроцитарной глии, олигодендроглии и микроглии изменения проходят по гипертрофическому типу вследствие большей устойчивости этих клеток к гипоксии [8-9]. Наиболее выраженная реакция отмечается в эндотелиоцитах, которые участвуют в синтезе макромолекул, их транспортировке, обеспечивают компенсаторные изменения микрососудистого русла, неоангиогенез в норме и при патологии [10-13]. Работы, посвященные гематоликворному барьеру при церебральной гипоперфузии единичны, в них в основном изучались сосудистые сплетения боковых желудочков [1, 4, 14]. Отмечено, что при моделировании гипоксии происходят нарушения пространственной цито- и ангиоархитектоники. Исследование морфологических изменений сосудистых сплетений во всех желудочках головного мозга одновременно с учетом их ликвородинамики и гемодинамики не проводилось.

Для оценки постишемических нарушений широко используется модель ишемии головного мозга, вызванная билатеральной перевязкой общих сонных артерий [15-16]. Большинство экспериментальных работ выполнено на белых крысах линии Вистар. Это определило выбор их для моделирования гипоксии для того, чтобы впоследствии было возможным сопоставить собственные данные с данными других исследователей [8]. Особенности данной модели гипоксии состоят в том, что нарушения кровообращения более выражены в переднем мозге и менее в стволовой части, где кро-

вообращение поддерживается двумя позвоночными артериями [17]. Комплексное исследование сосудистых сплетений боковых, III и IV желудочков при моделировании гипоксии позволяет выявить специфические черты компенсаторных реакций, что определило актуальность и научную новизну работы.

Цель исследования: изучить количественные показатели структурных компонентов сосудистых сплетений желудочков головного мозга линии Вистар в условиях искусственной гипоксии.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились 30 белых крыс линии Вистар массой 200-220 г в возрасте 4 месяцев, разделенных на 6 равных групп по 5 животных: контрольная группа и группы с воздействием гипоксии в течение - 1 часа, 1 суток, 3 суток, 7 суток, 14 суток. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 351000.3-96 и 51000.4-96) и приказу Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики» с соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Все эксперименты проведены в соответствии с российскими нормативами и современными международными биоэтическими стандартами по работе с лабораторными животными (на эксперименты получено заключение локального этического комитета Ярославского госмедуниверситета, протокол № 4 от 18.10.2016). Наркотизированных животных (уретановый наркоз, 1000 мг/кг, внутривенно) фиксировали на станке, препарировали обе общие сонные артерии, которые затем плотно лигировали. Рана послойно ушивалась и подвергалась обработке антисептиком. Затем через 1 час, на 1, 3, 7, 14 суток гипоксии крысы последовательно выводились из эксперимента. В качестве сроков эксперимента были выбраны критические точки в развитии церебральной ишемии [15]. По окончании выведенное из эксперимента животное помещалось на живот, после чего производились послойные разрезы черепной коробки, с помощью ранорасширителя

обеспечивался доступ к головному мозгу, который извлекали и переносили в фиксатор - 10% нейтральный формалин и заливали в парафиновую среду. Горизонтальные серийные срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с последующим заключением в балзам. Для анализа использовали не менее 50 срезов, в поле зрения которых находились боковые III и IV желудочки каждого животного. Для оценки их объема выбирали срезы, где площадь сечения желудочков была максимальной. Показатель определяли на оцифрованных микрофотографиях (x4) путем обведения границ желудочков и с последующим расчетом в морфометрической компьютерной программе ImageJ. Определение объемных фракций сосудистых сплетений и расчет относительного объема и общей фракции сосудов, фракции клеток проводили стереологически на 50 серийных срезах с помощью окулярной сетки с 60 равноудаленными узлами пересечения на микроскопе Микромед при увеличении в 400 раз. Для проверки однородности дисперсий, полученных данных использовали критерий Фишера. В сравниваемых выборках условие

гомоскедастичности выполнено. Распределение значения переменных в вариационных рядах первичных данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Распределение переменных было нормальным, поэтому проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрического метода (t-критерия Стьюдента). Данные представлены как среднееарифметическое значение и стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Изменения максимальной площади сечения (S_{max}) в разных желудочках мозга имеет существенные особенности. S_{max} бокового желудочка в контрольной группе равна $2,18 \pm 0,7$ мм². На 3 сутки гипоксии зарегистрирован рост этого показателя в 2,7 раз, до $5,88 \pm 0,4$ мм², с последующей стабилизацией до конца наблюдения. В III желудочке S_{max} в контроле составила $1,27 \pm 0,1$ мм². На 3 сутки гипоксии происходит увеличение площади в 2 раза ($2,63 \pm 0,6$ мм²), с дальнейшим достоверным увеличением до $3,5 \pm 0,28$ мм² к 14 суткам.

Таблица 1

Динамика количественных показателей желудочков головного мозга крыс при экспериментальной церебральной гипоксии ($M \pm m$, $n=5$ в каждой группе эксперимента)

Возраст 4 месяца (n=30)	Максимальная площадь сечения (мм ²)	Относительный объем сосудистых сплетений	Объемная фракция сосудов в сплетениях	Объемная фракция клеток в сплетениях
Боковые желудочки*				
контроль	$2,18 \pm 0,7$	81%	27%	73%
гипоксия 1 час	$2,01 \pm 0,16$	87% ¹	20% ¹	80% ¹
гипоксия 1 сутки	$3,18 \pm 0,21^{1,2}$	78% ²	34% ²	66% ²
гипоксия 3 сутки	$5,88 \pm 0,36^{1,2}$	51% ^{1,2}	42% ^{1,2}	58% ^{1,2}
гипоксия 7 сутки	$5,76 \pm 0,41^1$	42% ^{1,2}	56% ^{1,2}	44% ^{1,2}
гипоксия 14 сутки	$4,93 \pm 0,26^{1,2}$	53% ^{1,2}	47% ¹	43% ¹
III желудочек				
контроль	$1,27 \pm 0,1$	51%	34%	66%
гипоксия 1 час	$0,87 \pm 0,03$	60% ¹	44% ¹	56% ¹
гипоксия 1 сутки	$1,19 \pm 0,27$	32% ^{1,2}	44% ¹	56% ¹
гипоксия 3 сутки	$2,63 \pm 0,58^{1,2}$	38% ²	40%	60% ²
гипоксия 7 сутки	$2,91 \pm 0,34^1$	51% ²	59% ^{1,2}	41% ^{1,2}
гипоксия 14 сутки	$3,5 \pm 0,28^{1,2}$	44%	53% ¹	47% ^{1,2}
IV желудочек				
контроль	$4,35 \pm 0,1$	26%	36%	64%
гипоксия 1 час	$3,64 \pm 0,73$	17% ¹	39%	61%
гипоксия 1 сутки	$3,87 \pm 0,05$	17% ¹	39%	61%
гипоксия 3 сутки	$5,01 \pm 0,61^{1,2}$	16% ¹	36%	64%
гипоксия 7 сутки	$11,4 \pm 0,46^{1,2}$	16% ¹	56% ^{1,2}	44% ^{1,2}
гипоксия 14 сутки	$8,80 \pm 0,16^1$	15% ¹	58% ¹	42% ¹

Примечание: * значение показателя приведены в расчете на один боковой желудочек; ¹ - различия значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ² - различия значимы при $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим опытом

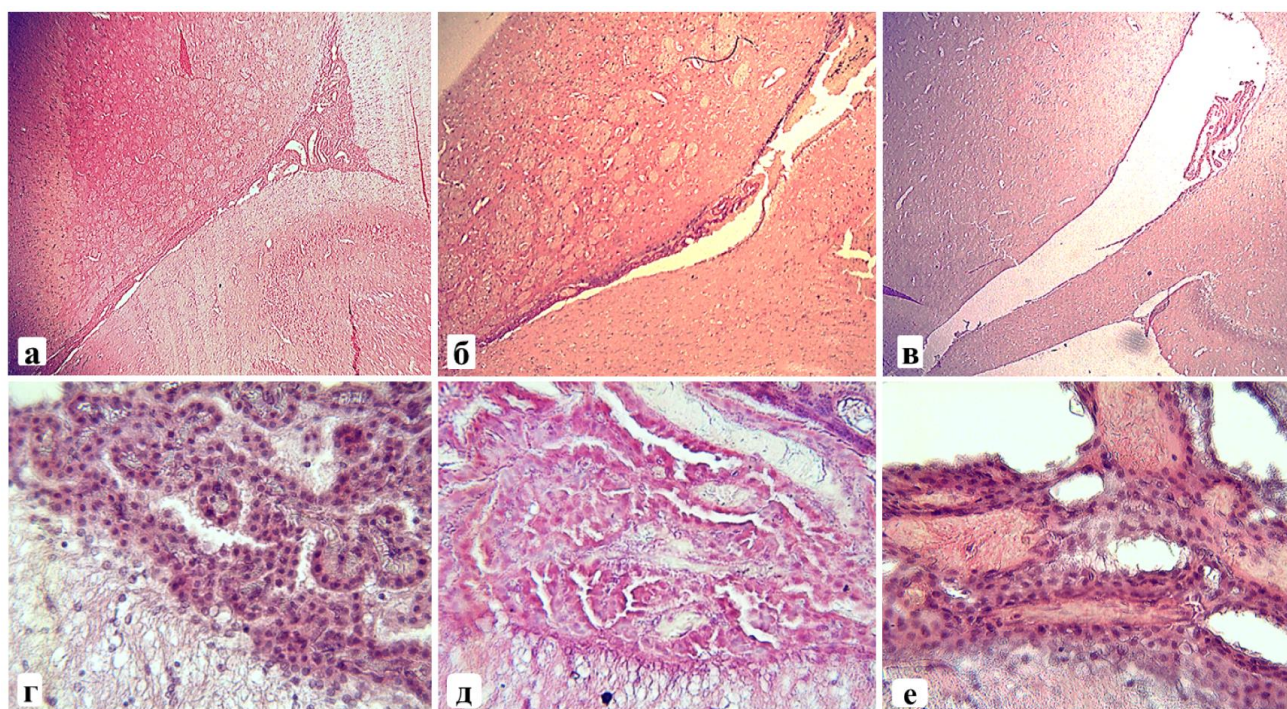


Рис. 1. Микрофото структуры боковых желудочков головного мозга крыс при церебральной гипоксии. Обозначения: а – контроль; б – гипоксия 1 сутки; в – гипоксия 3 суток, г – контроль; д – гипоксия 1 сутки; е – гипоксия 3 суток. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: а, б, в – $\times 40$; г, д, е – $\times 400$

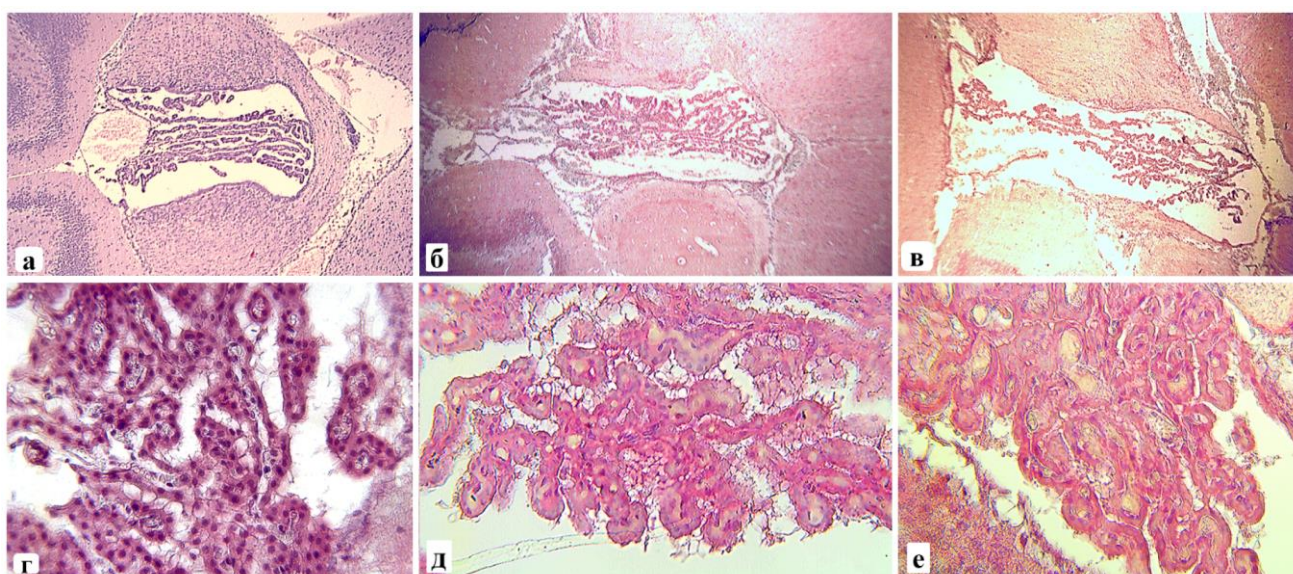


Рис. 2. Микрофото структуры боковых желудочков головного мозга крыс при церебральной гипоксии. Обозначения: а – контроль; б – гипоксия 1 сутки; в – гипоксия 7 суток, г – контроль; д – гипоксия 1 сутки; е – гипоксия 7 суток. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: а, б, в – $\times 40$; г, д, е – $\times 400$

В IV желудочке на 1 и 3 сутки исследования значимого изменения S_{max} не наблюдается, на 7 суток происходит максимальное увеличение этого показателя в 2,6 раз (с $4,35 \pm 0,1$ до $11,4 \pm 0,5$ мм²), на 14

сутки S_{max} – $8,8 \pm 0,2$ мм², что в 2 раза превышает контрольное значение. Таким образом, рост площади сечения наблюдается во всех желудочках головного мозга (табл. 1, рис. 1, рис. 2, рис. 3).

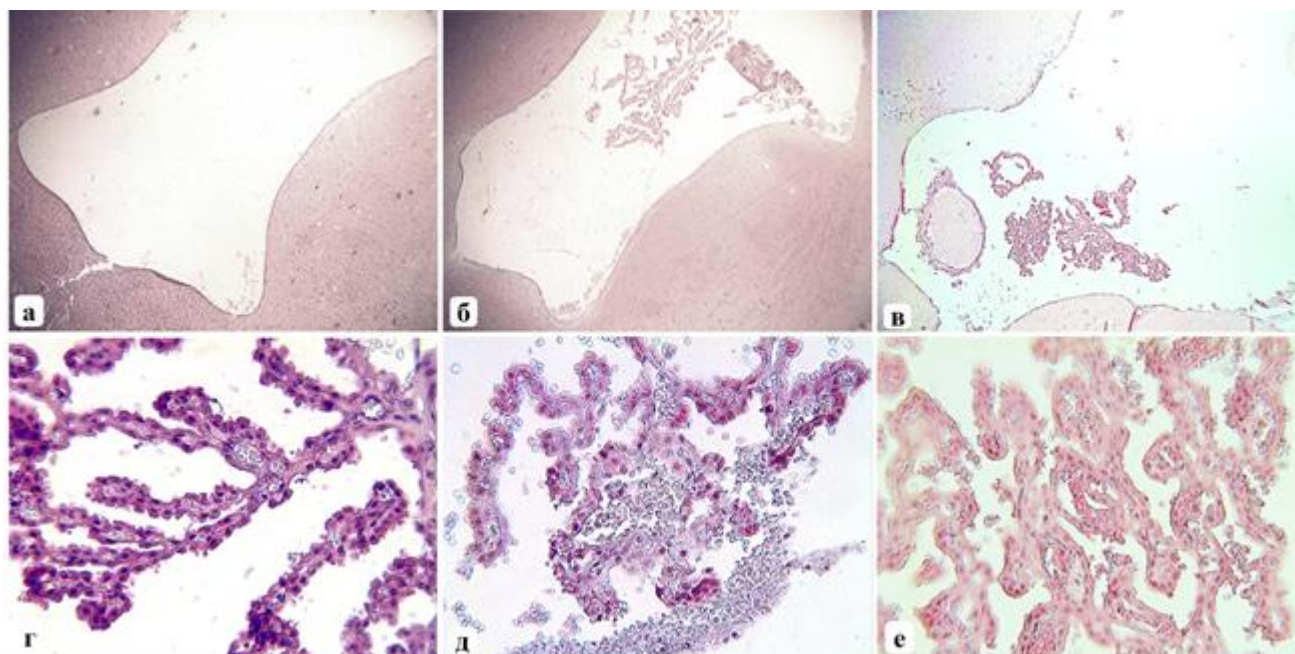


Рис. 3. Микрофото структуры четвертого желудочка головного мозга крыс при церебральной гипоксии. Обозначения: а – контроль; б – гипоксия 1 сутки; в – гипоксия 7 суток, г – контроль; д – гипоксия 1 сутки; е – гипоксия 7 суток. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: а, б, в – x40; г, д, е – x400

Относительный объем сосудистого сплетения бокового желудочка по отношению к объему полости желудочка у крыс группы контроля составляет 81%. В первый час гипоксии отмечается увеличение данного показателя до 87% ($p>0,05$). Этот рост происходит за счет увеличения объемной фракции клеток. Начиная с первых суток гипоксии и на протяжении всего острого периода, отмечается уменьшение относительного объема сосудистых сплетений в боковых желудочках в 1,6 раз. Через час после билатеральной перевязки сонных артерий в III желудочке был зарегистрирован рост относительного объема сосудистого сплетения, обусловленный увеличением объемной фракции сосудов. Через сутки произошло уменьшение данного показателя в 2 раза с дальнейшим его восстановлением на 7 сутки. Относительный объем сосудистого сплетения IV желудочка в группе контроля равен 26%. Начиная с 1 часа гипоксии, отмечается уменьшение данного показателя. На 3 сутки он снижается в 1,6 раза, оставаясь на данном уровне весь период наблюдения. (табл. 1, рис. 1, рис. 2, рис. 3).

Объемная фракция сосудов в сплетении бокового желудочка у животных

группы контроля составляет 27%. На 1 час гипоксии зарегистрировано снижение данного показателя на 7%, с дальнейшим постепенным увеличением до конца всего периода наблюдения. В III желудочке группы контроля относительный объем фракции сосудов составляет 34%. С начала эксперимента прослеживается постепенный прирост объемной фракции сосудов до максимума на 7 сутки. В IV желудочке значимого изменения объемной фракции сосудов в течение 1 и 3 суток не наблюдается. На 7-14 сутки отмечается увеличение показателя на 20% (табл. 1, рис. 1, рис. 2, рис. 3).

Объемная фракция клеток в сосудистом сплетении бокового желудочка у животных контрольной группы составляет 73%. В первый час гипоксии происходит небольшое увеличение данного показателя. В последующие сроки объемная фракция клеток постепенно уменьшается до 43% на 14 сутки исследования. В III желудочке объемная фракция клеток у животных группы контроля равняется 66%. В течение всего периода наблюдения прослеживается тенденция снижения данного показателя до минимальных значений на 7 сутки. Объемная фракция клеток в сосу-

дистом сплетении IV желудочка в контрольной группе составляет 64%, в эксперименте данный показатель на 1 и 3 сутки гипоксии не изменяется, далее объемная фракция клеток снижается в 1,5 раза на 14 сутки (табл. 1, рис. 1, рис. 2, рис. 3).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что при гипоксии сосудистые сплетения желудочков головного мозга претерпевают значительные изменения. Двустороннее лигирование общих сонных артерий вызывает хроническую гипоперфузию головного мозга, приводящую к увеличению полости всех желудочков головного мозга. Для боковых желудочков характерно необратимое, резко выраженное уменьшение объема сосудистых сплетений по отношению к полости. Зарегистрировано относительно плотное прилегание отдельных петель кровеносных сосудов друг к другу с явлениями дезорганизации. Регистрируются зоны ишемии не только сосудистого сплетения, но и вещества мозга. Участки, подвергшиеся ишемии, заполнены валом клеток лимфоцитарного ряда. Регистрируется нарушение структурной организации эпендимального покрова желудочка в виде его утолщения либо истончения, а иногда и отслоения от прилегающего вещества мозга. В III желудочке наблюдается сходная по морфологическим проявлениям реакция на гипоксию, она менее выра-

женная и обратимая. В нем отмечались признаки перичеселлюлярного и периваскулярного отека ткани мозга.

Объем сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга крысы уменьшился резко и необратимо. В стенке IV желудочка в месте прилегания сосудистого сплетения обнаруживается ишемическая зона, где наблюдается набухание глиальных клеток. В некоторых участках сосудистого сплетения отмечается нарушение целостности его стенки с выходом клеток крови в полость желудочка, эпендимальный покров утолщается с явлениями отслойки от вещества мозга.

Заключение. Выявленные реакции сосудистого сплетения свидетельствуют о значительных изменениях данной структуры головного мозга при гипоксии, характеризующихся выраженной специфичностью в разных желудочках. Для оценки отдаленных последствий гипоксии мозга и возможностей компенсаторных реакций в сосудистых сплетениях требуется расширение объема исследования. Данная работа создает предпосылки для уточнения представления о механизмах патогенеза церебральной гипоксии и может служить основой для фармакологических исследований, направленных на изучение эффективности соответствующих лекарственных препаратов.

Литература References

1. Krylova VJu, Nasonova TI, Turchina NS. Khronicheskaya ishemiya mozga. Mezhdunarodny nevrologichesky zhurnal. 2007;3(13):102-103. In Russian
2. Drobeltikov AV, Shabanov PD. Morfologiya ishemizirovannogo mozga. S-Pb: Art-Xpress, 2018.208s. In Russian
3. Korzhevsky DJe, Otellin VA. Strukturnye osnovy stanovleniya gematolikovornogo bar'era u cheloveka. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2002;33(4):43-52. In Russian
4. Novikova LN. Ul'trastruktura gematolikovornogo bar'era v sosudistom spletenii bokovykh zheludochkov golovnogogo mozga krolika pri ostroy ishemii. Journal of GrGMU. 2009;2:76-78. In Russian
5. Shuvalova MS. O sosudistyykh spleteniyakh golovnogogo mozga krysy. Vestnik KRSU. 2017;17(3):190-193. In Russian
6. Shcherbak NS, Galagudza MM, Mitrofanova LB i dr. Sovmestnoe primeneniye ishemicheskogo postkonditsionirovaniya i tsitikolina pri ishemii-reperfuzii golovnogogo mozga u mongol'skikh peschanok. Arterial'naya gipertenziya. 2012;18.(6):540-546. In Russian
7. Lovat' ML, Avrushchenko MSh, Averina OA i dr. Deystvie antioksidanta skq1 na strukturnofunktsional'noe sostoyaniye mozga v postreanimatsionnom periode. Obshchaya reanimatologiya. 2016;12(2):6-19. In Russian
8. Krishtop VV, Rumyantseva TA, Nikonorova VG. Tserebral'naya hypoperfuziya v experimente. Yaroslavl': Avers Plyus, 2020.151s. In Russian
9. Sergeeva SP, Erofeeva LM, Shishkin LV i dr. Nekotorye aspekty morfologii nervnoy tkani golovnogogo mozga posle ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):130-135. In Russian
10. Liu Y1, Shoji-Kawata S, Sumpter MJr, et al. Autosis is a Na⁺,K⁺-ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(51):20364-20371
11. Shurygin MG, Shurygina IA, Nikonova NN, Kanya OV. Angiogenez kak adaptivnyy mekhanizm pri ishemii. Bulletin' Vostochnosibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2013;5:192-195. In Russian
12. Nahirney PC, Reeson P, Brown CE. Ultrastructural analysis of blood-brain barrier breakdown in the peri-infarct zone in young adult and aged mice. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016; 36(2):413-425. <https://doi.org/10.1177/0271678X15608396>
13. Cai W, Liu H, Zhao L, et al. Pericytes in brain Injury and repair after ischemic stroke. Transl. stroke res. 2017;8(2):107-121. <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0504-4>

14. Ohtaki H, Fujimoto T, Sato T, et al. Progressive expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis after chronic ischemic hypoperfusion in rat. *Acta neurochirurgica*. 2006;96(Suppl):283-287
15. Vasil'ev IA, Stupak VV, Chernykh VA, i dr. Eksperimental'nye modeli sosudistykh porazheny golovnogo mozga. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015;1(3):366-369. In Russian
16. Washida K, Hattori Y, Ihara M. Animal Models of Chronic Cerebral Hypoperfusion: From mouse to primate. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;24:6176. <https://doi.org/10.3390/ijms20246176>
17. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinate*. Academic press. 1998;16(24):414-429

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фоканова Ольга Анатольевна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;
e-mail: oafokanova-76@mail.ru

Кorableва Татьяна Владимировна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;
e-mail: korablevat@mail.ru

Фоканов Кирилл Сергеевич, студент, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;
e-mail: fks-76@mail.ru

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ol'ga A. Fokanova, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Histology, Cytology and Embryology, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russian Federation;
e-mail: oafokanova-76@mail.ru

Tat'yana V. Korablyova, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Histology, Cytology and Embryology, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russian Federation;
e-mail: korablevat@mail.ru

Dmitry K. Obukhov, Student, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russian Federation;
e-mail: fks-76@mail.ru



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА КОЖИ ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ КЛЕЩЕЙ РОДА DEMODEX Пустовая К.Н.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва; Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», Балашиха, Россия, e-mail: pustovaya.kristina@yandex.ru

Для цитирования:

Пустовая К.Н. Определение возможных причин повреждения гистогематического барьера кожи человека на модели клещей рода Demodex. Морфологические ведомости. 2023;31(4):803. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).803](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).803)

Резюме. Изучение морфофункциональных особенностей гистогематического барьера кожи, как важного компонента механизма, обеспечивающего гомеостаз общей реактивности, является актуальной задачей гистологии и дерматологии. Целью настоящего исследования явилось определение возможных причин повреждения гистогематического барьера кожи человека на модели с изучением клещей рода Demodex. Использовали материал соскобов и биоптатов кожи от 10 мужчин-добровольцев в возрасте 30-45 лет. Материал исследовали на предмет обнаружения клещей Demodex под световым микроскопом для проведения морфологического исследования. Для исследования использовали панч-биопсию, после приготовления препаратов срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Сканирующую электронную микроскопию осуществляли по стандартному методу. Для определения возможной патогенности микрофлоры проводили анализ с помощью полимеразной цепной реакции с дальнейшим культивированием и идентификацией полученного материала. Полученные данные свидетельствуют о возможности нарушения клещами рода Demodex целостности и нормальной структуры компонентов гистогематического барьера кожи человека. Выявлены обтурация волосяного канала и протоков сальных желез кожным детритом, разрушение себоцитов и стенок сальных желез с последующим склерозированием, а также лейкоцитарная инфильтрация стенок сально-волосяного комплекса. Прочный хитиновый экзоскелет и особенности строения пищеварительного тракта клещей защищают их от немедленной реакции систем местного иммунитета, а сложный ротовой аппарат, крючья, а также размеры взрослых клещей способствуют разрушению структур сально-волосяного комплекса человека. Со временем происходит склерозирование механически разрушенных участков тканей и инкапсуляция клещей. Бактерии рода Bacillus, выявленные в клещах, являются одним из возможных факторов, отягощающих отрицательное влияние Demodex на кожу человека. Разрушающее влияние клещей рода Demodex на структуры гистогематического барьера кожи, факторы патогенности и особенности строения клещей могут играть важную роль в их выживаемости и распространении в сально-волосяных комплексах кожи человека, а также в осложнении течения местных воспалительных процессов за счет разрушения структур кожного барьера.

Ключевые слова: кожа, гистогематический барьер, клещи рода Demodex, патоморфология, патогенность Demodex

Статья поступила в редакцию 11 апреля 2023
Статья принята к публикации 1 октября 2023

THE DETECTION OF POSSIBLE CAUSES FOR HUMAN SKIN BLOOD-TISSUES BARRIER DAMAGE IN THE DEMODEX MITE MODEL Pustovaya KN

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Pharmaceutical Research and Production Enterprise «Retinoids», Balashikha, Russia, e-mail: pustovaya.kristina@yandex.ru

For the citation:

Pustovaya KN. The detection of possible causes for human skin blood-tissues barrier damage in the Demodex mite model. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):803. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).803](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).803)

Summary. The study of the morphological and functional features of the blood-tissue barrier of the skin, as an important component of the mechanism that ensures the homeostasis of general reactivity, is an actual task in histology and dermatology. The purpose of this study was to detect the possible causes of damage to the blood-tissue barrier of human skin using a model studying mites of the kind Demodex. Author used material from skin scrapings and biopsies from 10 male volunteers aged 30-45 years. The material was examined for the detection of Demodex mites under a light microscope for a morphological study. For the study, a punch biopsy was used; after preparing the slides were stained with hematoxylin and eosin. Scanning electron microscopy was performed using a standard method. To determine the possible pathogenicity of the microflora, an analysis was carried out using a polymerase chain reaction with further cultivation and identification of the resulting material. The data obtained indicate the possibility of Demodex mites violating the integrity and normal structure of the components of the blood-tissue barrier of human skin. Obstruction of the hair canal and ducts of the sebaceous glands with skin detritus, destruction of sebocytes and the walls of the sebaceous glands with subsequent sclerosis, as well as leukocyte infiltration of the walls of the pilosebaceous complex were revealed. The durable chitins exoskeleton and structural features of the digestive tract of ticks protect them from the immediate reaction of local immune systems, and the complex mouthparts, hooks, and size of adult individuals contribute to the destruction of the structures of the human pilosebaceous complex. Over time, sclerosis of mechanically destroyed tissue areas and encapsulation of individuals occurs. Bacteria of the genus Bacillus, identified in mites, are one of the possible factors aggravating the negative effect of Demodex on human skin. The destructive effect of mites of the genus Demodex on the structures of the blood-tissue barrier of the skin, pathogenicity factors and structural features of mites can play an important role in their survival and spread in the pilosebaceous complexes of human skin, as well as in complicating the course of local inflammatory processes due to the destruction of the structures of the skin barrier.

Key words: skin, blood-tissue barrier, mites of the kind Demodex, pathology, pathogenicity of Demodex

Article received 11 April 2023
Article accepted 1 October 2023

Введение. Одной из актуальных задач в медицине является выявление особенностей механизмов патогенности организмов, оказывающих воздействие на развитие воспалительных процессов в коже человека. Одновременно с этим актуальным для гистологической науки является изучение особенностей строения и повреждения гистогематического барьера кожи (далее - ГТБК), как пути проникновения в организм инфекционных агентов. По современным данным, до 80% населения планеты являются носителями клещей рода *Demodex*, которые считаются представителем нормальной арахнофауны кожи человека, особенно в области щек, лба, носогубного треугольника [1-2]. Однако имеются данные о том, что клещи рода *Demodex* могут способствовать усугублению течения воспалительных процессов в коже [3], в связи с чем важной задачей является понимание причин и механизма возникновения патогенности этих организмов. Можно полагать, что наличие ротового аппарата, способного к повреждению окружающих тканей, и, как следствие, ГТБК, может быть одним из обстоятельств, объясняющих патогенность этих членистоногих. С точки зрения организации защитных гистологических механизмов барьера кожи, данные виды клещей могут послужить адекватной моделью для изучения. Это требует более детального рассмотрения особенностей их строения и, вероятно, определения наличия бактериальной флоры, как возможных причин развития и усугубления признаков местного воспаления в коже. Одним из диагностических методов обнаружения клещей рода *Demodex* является соскоб (панч-биопсия) с воспаленных участков кожи, который позволяет выявить количество клещей у пациента, и который также является первым этапом при подготовке материала для дальнейших гистологических исследований [4]. В свою очередь метод панч-биопсии с последующим приготовлением гистологических препаратов является наиболее информативным методом для анализа последствий влияния клещей рода *Demodex* на компоненты ГТБК человека [5]. В дополнение к этим методам важным способом изучения мор-

фологических особенностей клещей является сканирующая электронная микроскопия (далее - СЭМ), которая способствует визуализации поверхности объекта и его частей в виде 3D-изображений высокой четкости [6]. Детальные снимки отдельных клещей, полученные этим методом, сделали возможным характеристику структуры их хитинового экзоскелета, оценку его свойств, а также отдельных частей тела [7-8]. Эти данные, в свою очередь, помогают проанализировать механизмы воздействия клещей на кожу человека. Согласно имеющимся данным, наличие большого количества клещей рода *Demodex* у человека вызывает усугубление течения воспалительных процессов в коже, однако причины такого явления до конца не изучены, поскольку для этого в основном применяется метод световой микроскопии. Изучение морфологических особенностей клещей рода *Demodex*, обитающих в коже человека, их роль в воспалительных процессах, а также выявление признаков и критериев повреждения ГТБК, могут стать важными направлениями в изучении структуры кожи в норме и патологии.

Цель исследования: определение возможных причин повреждения гистогематического барьера кожи человека на модели с использованием исследования клещей рода *Demodex*.

Материалы и методы исследования. Материалом послужили биоптаты и соскобы кожи от 10 мужчин-добровольцев в возрасте 30-45 лет с признаками воспалительного процесса. Материал исследовали на предмет обнаружения клещей с использованием микроскопа Carl Zeiss AxioLab A1, камеры AxioCam 105 и программного обеспечения Zen (Carl Zeiss, Германия) для проведения морфометрии. Биопсию осуществляли с добровольного информированного согласия пациентов. Обследуемым проводили анестезию выбранного участка пораженной кожи 1% раствором ультракаина. Далее использовали метод панч-биопсии. Полученный фрагмент помещали в пластиковую гистологическую кассету и фиксировали в 10% нейтральном формалине. Окраску материала проводили гематоксилином и

эозином по стандартной методике. Всего было получено 10 препаратов от 10 обследуемых.

Определяли наличие лейкоцитарной инфильтрации, целостности структур сально-волосяного комплекса, а также коэффициент разрушения ГТБК в 6-ти полях зрения на гистологическом препарате от каждого пациента. Для определения коэффициента склерозирования сальных желез вычисляли отношение площади участков фиброза сальной железы или волосяного фолликула к их общей площади соответственно. Материал соскоба сально-волосяных комплексов с клещами рода *Demodex* фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатно-солевом буфере. Далее трехкратно промывали в дистиллированной воде по 40 минут. Проводили обезвоживание в спиртах восходящей концентрации от 40 до 95% по 40 минут в каждом. Затем проводили сушку и фиксировали на столике. Всего было выделено 30 клещей *Demodex*.

Сканирующую электронную микроскопию проводили на аппарате Hitachi S-3400N (Япония). Осуществляли сравнительную морфометрию отдельных структур клещей *Demodex* на электронных микрофотографиях от каждого пациента. Для выявления микрофлоры, обитающей внутри клещей, также использовали содержимое соскобов сально-волосяных комплексов. Материал с клещами переносили в мясопептонный бульон (далее - МПБ) для дальнейших микробиологических анализов и постановки анализа с помощью полимеразной цепной реакции (далее - ПЦР). Содержимое в пробирке с МПБ культивировали 24 часа при 37°C. Затем проводили пересев до единичных колоний с МПБ на мясо-пептонный агар и культивировали от 24 до 48 часов при 37°C. После этого на мясопептонном агаре проводили идентификацию видового состава бактерий, выращенных из соскоба микроорганизмов.

Исследование бациллярных антигенов методом ПЦР анализа проводили путем выделения ДНК набором «РИБО-ПРЕП» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Олигонуклеотиды были синтезированы в ЗАО «Синтол», Россия. В качестве кон-

троля использовали материал ДНК, выделенный из бактерий видов: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus oleronius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*.

Результаты исследования и обсуждение. На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, видны деструктивные изменения компонентов ГТБК человека, вызванные клещами *Demodex* (рис. 1). Наблюдается лимфогистиоцитарная инфильтрация стенок сально-волосяного комплекса и окружающей соединительной ткани (красная стрелка), деструкция и вакуолизация клеток (белая стрелка), сужение просвета волосяного канала и протоков сальных желез кожным детритом (синяя стрелка), склерозирование поврежденных структур ГТБК (зеленая стрелка). Кроме того, на имеющихся изображениях показан начальный процесс инкапсуляции клещей, окруженных роговыми чешуйками в компонентах ГТБК (оранжевая стрелка). Также, внутри клещей находятся продукты их питания и бактерии, обитающие внутри (серая стрелка).

Коэффициент склерозирования ГТБК клещами *Demodex*, используемый для оценки степени повреждения сально-волосяного комплекса, был получен путем вычисления отношения площади участков фиброза сальной железы к ее общей площади (рис. 2). Полученные результаты позволяют оценить степень выраженности воспалительных, деструктивных и склеротических процессов, вызванных особями *Demodex* в тканях, составляющих компоненты ГТБК.

В дополнение к изучению местного тканевого воздействия клещей рода *Demodex* на барьер были проанализированы структурные особенности клещей методами СЭМ и ПЦР для определения причин его патогенного влияния. Методом СЭМ получены микрофотографии клещей рода *Demodex* в материалах соскоба (рис. 3). На этих изображениях визуализируется поперечно-исчерченный хитиновый экзоскелет клеща. Рис. 8 демонстрирует части тела взрослой особи (имаго): головной и грудной отделы, ротовой аппарат и конечности. К грудному отделу

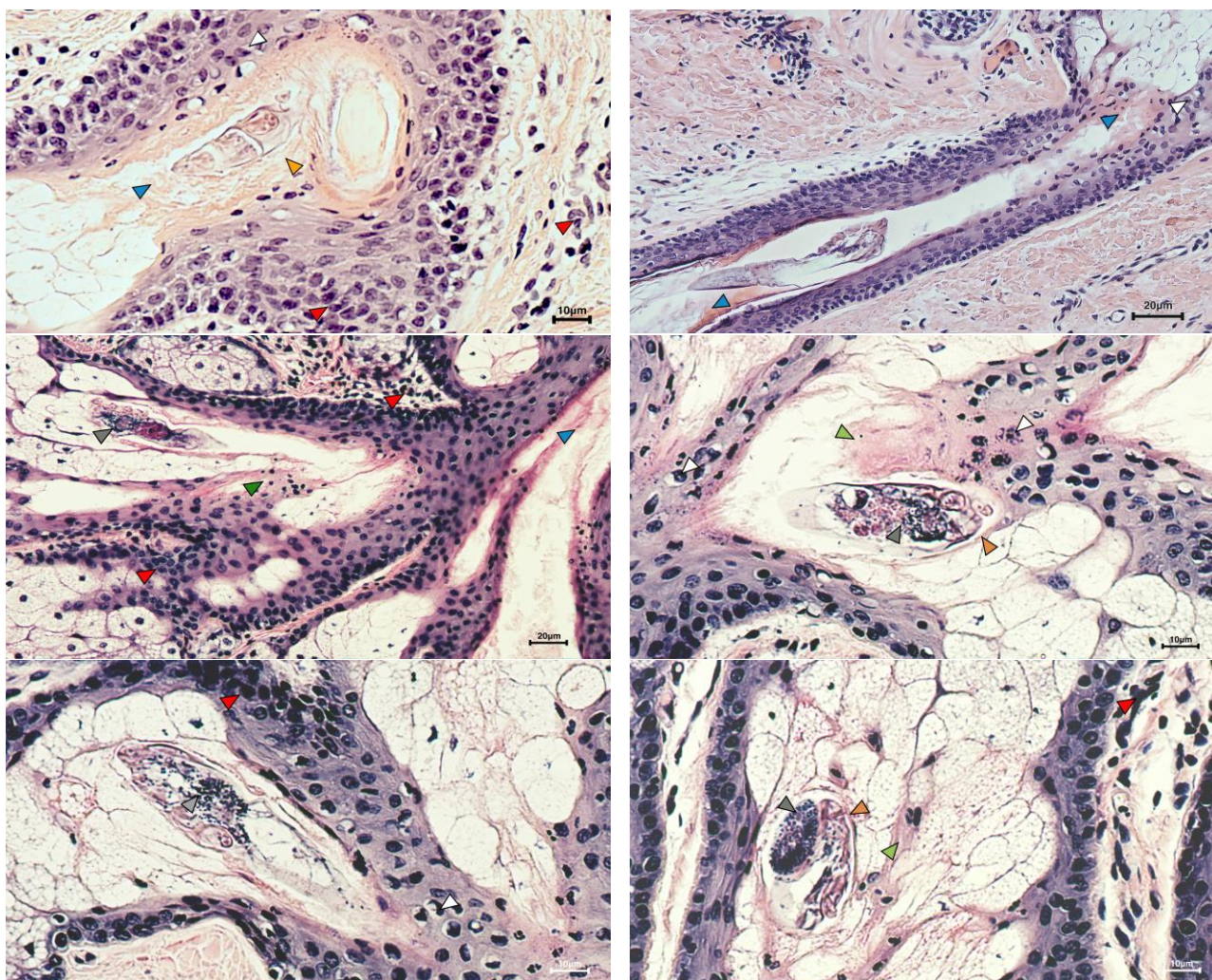


Рис. 1. Микрофотографии структур гистогематического барьера кожи пациентов (сально-волосая комплекс) и их повреждений клещом рода *Demodex*. Обозначения: указаны в тексте на предыдущей странице 27. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x400

прикреплены 4 пары сегментированных ножек, которые заканчиваются крючками. Ультрамикроскопические детали строения клеща на полученных изображениях демонстрируют его размерные характеристики и позволяют сделать вывод о возможности механического повреждения кожи ротовым аппаратом и конечностями клеща. Кроме того, колющие хелицеры и крючки способствуют перемещению и возможности закрепления клеща в структурах сально-волосного комплекса. Эти факторы могут быть одними из причин его патологического влияния на функционирование ГТБК. При подготовке материала соскобов к исследованию целостная структура поверхности тела клещей сохранилась благодаря прочности хитинового экзоскелета. Это демонстрирует обособленность антигенных компонентов



Рис. 2. Коэффициент склерозирования сальных желез ГТБК человека, % клеща от окружающей среды и отсутствие иммунной реакции немедленного типа со стороны окружающих тканевых структур.

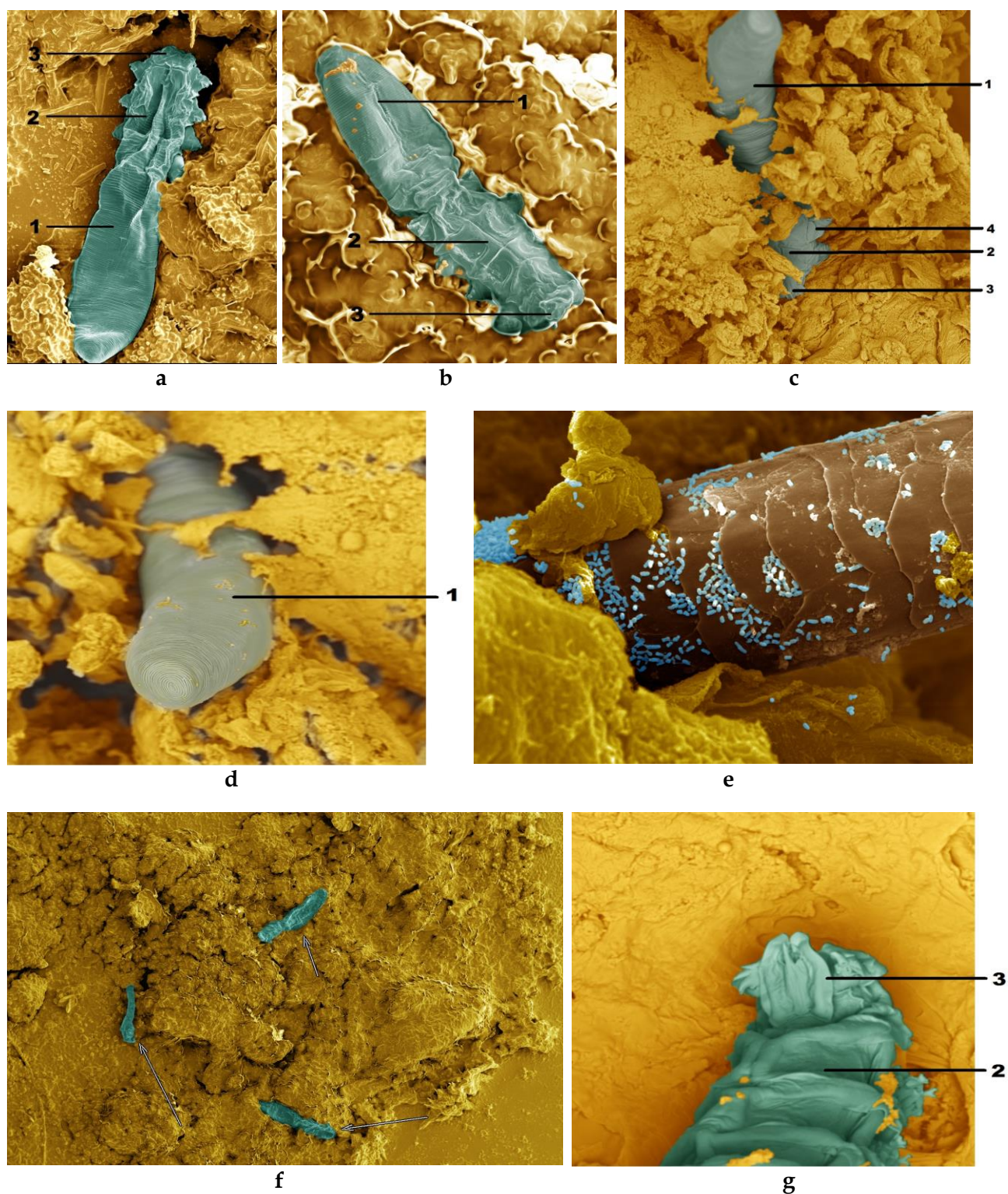


Рис. 3. Электронные микрофотографии материала соскобов с клещами рода *Demodex* на стадии имаго и волоса человека: а - дорсальное положение *Demodex folliculorum*; б - вентральное положение *Demodex brevis*; с - расположение в остатках кожного детрита *Demodex folliculorum*; д - слепо заканчивающаяся опистосома клеща *Demodex folliculorum*; е - стержневой волос человека с выявленными бактериями на поверхности; ф - обзорная картина группы клещей *Demodex folliculorum* в материалах соскоба (стрелками указаны 2 особи имаго справа и нимфа слева); г - сложный ротовой аппарат клеща *Demodex brevis*. Сканирующая электронная микроскопия с последующей цифровой графической цветовой коррекцией. Обозначения: 1 – брюшко; 2 – грудь; 3 – головной отдел; 4 – конечности. Ув.: а – $\times 400$; б – $\times 500$; с – $\times 420$; д – $\times 700$; е, г – $\times 1900$; ф – $\times 95$

На электронограммах была выполнена сравнительная морфометрия отдельных структур клещей разных видов, а также

сопоставление их размеров с размером человеческого волоса (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительные показатели морфометрии структур клещей рода *Demodex* с показателями волос человека, Me (L25; U75)

Параметры в μm	<i>Demodex folliculorum</i>	<i>Demodex brevis</i>
Длина/ширина головного отдела (гнатосомы)	12,0 (11,78; 12,24) / 19,3 (18,92; 19,63)	16,3 (16,07; 16,71) / 28,6 (26,68; 29,80)
Длина/ширина ротового аппарата	13,1 (12,33; 13,75) / 9,0 (8,56; 9,79)	16,3 (14,98; 16,60) / 12,8 (11,18; 13,42)
Длина ротовой иглы (гипостомы)	10,4 (9,65; 11,90)	12,3 (11,86; 12,91)
Длина/ширина колющих хелицер	3,3 (3,14; 3,51) / 3,4 (3,03; 4,35)	3,6 (3,44; 4,08) / 4,9 (4,30; 5,27)
Длина/ширина туловища (подосомы)	79,4 (78,72; 82,53) / 36,8 (33,65; 48,64)	65,3 (63,44; 68,29) / 32,7 (30,57; 34,45)
Ширина крючьев	7,14 (6,77; 7,51)	7,1 (5,43; 8,82)
Длина/ширина хвостового отдела (опистосомы)	148,7 (124,88; 183,17) / 46,1 (45,05; 48,43)	87,6 (81,32; 94,84) / 40,8 (39,59; 42,63)
Толщина колец опистосомы	0,7 (0,58; 0,99)	0,6 (0,29; 0,63)
Длина/ширина хвостового отдела (опистосомы)	17,7 (16,47; 18,03) / 14,0 (13,96; 15,88)	16,4 (16,26; 17,70) / 16,9 (15,47; 18,54)
Толщина пушкового волоса человека	27,8* (26,75; 28,74)	

Примечание: жирным шрифтом выделены параметры со статистически достоверными различиями в группе *Demodex brevis* в сравнении с группой *Demodex folliculorum*, $p \leq 0,05$; *-статистически достоверные различия толщины пушкового волоса человека в сравнении с шириной опистосомы в группах *Demodex brevis* и *Demodex folliculorum*, $p \leq 0,05$

Результаты морфометрических измерений показали, что ширина опистосомы клещей *Demodex* достоверно больше ширины стержневого волоса человека (табл. 1), что позволяет судить о возможности механической травматизации и obturation канала волосяного фолликула клещами или детритом.

Клещи рода *Demodex* являются переносчиками микроорганизмов, обитающих на их поверхности и внутри [9]. Для изучения патоморфологических изменений кожи проводили микробиологический анализ содержимого клещей рода *Demodex*. В ходе исследования бациллярных антигенов нами получен ПЦР фрагмент, содержащий 299 пар нуклеотидов, что подтверждает наличие в исследуемом материале бациллярной ДНК. Изучали

образцы выделенной бактериальной культуры, а также в качестве контролей были использованы ДНК, выделенные из бактерий видов *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus oleronius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в соскобе, содержащем *Demodex folliculorum*, присутствуют бациллярная ДНК. Установлено, что данные праймеры являются специфичными к роду *Bacillus*. Таким образом, нами выявлен генетический материал бактерий рода *Bacillus*, обитающих внутри клещей рода *Demodex*. Эти данные косвенно позволили подтвердить, что клещи рода *Demodex* являются переносчиками микроорганизмов, обитающих внутри клещей и на их поверхности.

История изучения клещей рода *Demodex* берет начало с 1841 года. Впервые их обнаружил французский дерматолог Berger, исследуя содержимое соскоба наружного слухового прохода у пациента [10]. Свой вклад в определение видов, особенностей строения и локализации *Demodex* внесли ученые Simon [11], Акбулатова [12], Ayres [13], Desch и соавт. [14]. Так, на сегодняшний день известно, что на поверхности кожи человека наиболее часто встречаются 2 вида: *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*. Первый вид преимущественно обитает в волосяных фолликулах, второй – в сальных железах. Зачастую эти организмы встречаются колониями по 10-15 клещей [15]. Размеры клеща варьируют от 0,1 до 0,4 мм в зависимости от вида, а жизненный цикл составляет 14-18 дней [16]. Наиболее распространенным методом обнаружения клещей рода *Demodex* в рутинной практике является соскоб кожи [5]. Этот способ позволяет дифференцировать кожу, пораженную *Demodex* от непораженной, даже при наличии других дерматологических патологий. Однако в сложных случаях, например, при хроническом рецидивирующем течении заболевания или неэффективности проводимой терапии требуется биопсия кожи с последующим проведением СЭМ. Создание в начале 30-х годов XIX века первого сканирующего электронного микроскопа фактически стало открытием нового метода исследований клеща *Demodex*. Так в 1983 году Crosti и соавт. в своей работе представили электронограммы хвостового конца (опистосомы) клещей, сделанные при помощи СЭМ с напылением образца палладиевым золотом. *Demodex* представили в сравнении с волосом и без него [17]. Авторы сделали краткое описание этой части клеща, сравнив его с отпечатком пальца. Kairinen и соавт. в 1984 г. с помощью СЭМ получили изображения опистосомы клещей *Demodex* в волосяном фолликуле [18]. Снимки гнатосомы и подосомы клещей, их расположение на ресницах и коже опубликовали English и соавт. [7]. В статье также описана локализация клещей, стадии развития и их влияние на эпителиальные клетки. В 2005 году Jing и соавт. [8]

с помощью сканирующей электронной микроскопии получили детальные 3D-снимки тела клеща *Demodex*, его ротового аппарата (круглое ротовое отверстие, острая ротовая игла, гипостом), конечностей с крючьями и половых органов без посмертных изменений. Похожие изображения структур взрослой особи клеща, а также микрофотографии начальной стадии развития (яйцо) получили Plewig и соавт. [19], а также Elston и Elston [2]. В настоящей работе мы также получили снимки сложного ротового аппарата клещей *Demodex* (рис. 3-g), слепо заканчивающейся опистосомы (рис. 3-d), поверхность которой напоминает отпечаток пальца, а также детальные изображения дорсальной и вентральной сторон клеща (рис. 3-a, 3-b). Анализ изображений, полученных с помощью, СЭМ, показал, что особи имаго имеют колюще-сосущегрызущего типа ротовой аппарат, с помощью которого могут разрушать структуры сально-волосяного комплекса. Кроме того, на микрофото видно, что пищеварительная система клещей редуцирована и не имеет задней кишки и ануса. Большую часть своего жизненного цикла клещи проводят в структурах кожи, питаются сально-роговыми массами, и накапливая продукты жизнедеятельности внутри (рис. 1). Хитиновая оболочка, покрывающая клеща, является прочной структурой, выполняющей защитную функцию от внешних воздействий, а также немедленной ответной иммунной реакции со стороны кожи [8]. После гибели клещей остатки хитинового экзоскелета и продуктов их жизнедеятельности также являются механизмом, способным вызвать воспалительную реакцию в коже. Так, Casas и соавт. в своем исследовании опубликовали данные об иммунном ответе, вызываемым *Demodex*. Авторы выявили у пациентов с розацеа, ассоциированной с *Demodex brevis*, повышение уровня в крови цитокинов IL-1b, IL-8, а также ФНО-α (TNF-α), что свидетельствует об остром воспалительном процессе [2-3]. Кроме этого, зафиксировано, что клещи рода *Demodex* имеют связь с развитием блефарита [15].

Вопрос о роли *Demodex* как переносчиков бактерий, вирусов и грибов

остаётся актуальным [15, 20-21]. Впервые о роли клеща, как переносчика бактерий, стало известно в 1970 году после публикации исследования English и соавт. [22]. Однако выделить чистую культуру микроорганизмов им не удалось. Исследование Abd-El-Al и соавт., опубликованное в 1997 году подтверждает способность клеща переносить на себе бактерии [23]. Авторы, используя метод СЭМ, получили микрофотографии Demodex с бактериями на его поверхности, а также внутри пищеварительного тракта [23]. Litwin и соавт. пишут о синергетических взаимоотношениях между клещами и стафилококками [5]. Относительно недавно у пациента с розацеа была выделена *Bacillus oleronius* из клещей Demodex. Эта бактерия продуцирует 2 антигена, которые вызывают пролиферацию мононуклеарных клеток в периферической крови в 3-4 раза чаще у пациентов с розацеа, чем без нее. Эта информация предполагает возможную патогенетическую роль бактерий в развитии болезни [2, 9, 24-25]. Роль *Bacillus pumilus* была исследована в работе Tatu и соавт. [25]. Авторы пишут о цитотоксичности и гемолитической активности этих бацилл, найденных в клещах Demodex у больных с розацеа. Murillo и соавт. в своей работе проанализировали микробиоту клещей у пациентов с разными формами розацеа в сравнении со здоровыми людьми. Результаты основаны на данных 367 клонов, полученных от 73 клещей. Выявлены 92 вида микроорганизмов, из которых выделены также 3 вида *Bacillus* [26]. Кроме того, в симбиоз с Demodex могут входить возбудители фолликулита *S. epidermidis* и *S. aureus*, а также бактерии *P. acnes* и *T. akamushi* [22]. Это подтверждает полученные нами данные о присутствии бактерий

рода *Bacillus*, которые способны активировать иммунные реакции кожи, индуцируя выделение провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов. Выявление этих микроорганизмов позволяет включить их в один из возможных механизмов повреждения кожи особями Demodex.

Закключение. Гистогематический кожный барьер человека является важной структурой, участвующей в поддержании гомеостаза кожи. Выявлено, что такие биологические факторы, как клещи рода Demodex способствуют нарушению структурной целостности и нормального его функционирования, вызывая воспалительный процесс окружающих тканей с образованием лимфогистиоцитарного инфильтрата, деструкцию и вакуолизацию клеток эпидермиса и дермы. В последствии происходит склерозирование механически разрушенных участков тканей и инкапсуляция клещей. Показаны особенности строения клеща и проведена сравнительная морфометрия электронограмм, подтверждающая возможности механического повреждения кожного барьера ротовым аппаратом и конечностями клеща. Благодаря своим размерам особи Demodex также являются переносчиками некоторых видов бактерий и вирусов. В материалах, содержащих Demodex folliculorum, получена бациллярная ДНК, а использованные праймеры являются специфичными к роду *Bacillus*. Выявленные факторы патогенности и особенности строения клещей могут играть важную роль в их выживаемости и распространении в сально-волосных комплексах кожи человека, а также осложнении течения местных воспалительных процессов за счет разрушения структур гистогематического барьера кожи человека.

Литература References

1. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: Revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1219–1225
2. Elston CA, Elston DM. Demodex Mites. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):739–743. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.012>
3. Casas C, Paul C, Lahfa M et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol.* 2012;21(12):906–910
4. Demirdağ HG, Özcan H, Gürsoy Ş, Akbulut GB. The effects of sebum configuration on Demodex spp. density. *Turk J Med Sci.* 2016;46:1415–1421. <https://doi.org/10.3906/sag-1504-77>
5. Litwin D, Chen W, Dzika E, Korycinska J. Human Permanent Ectoparasites. *Recent Advances on Biology and Clinical Significance of Demodex Mites: Narrative Review Article.* *Iran J Parasitol.* 2017;12(1):12–21
6. Vernon-Parry KD. Scanning electron microscopy: an introduction. *III-Vs Review.* 2000;13(4):40–44. [https://doi.org/10.1016/s0961-1290\(00\)80006-x](https://doi.org/10.1016/s0961-1290(00)80006-x)

7. English FP, Zhang GW, McManus DP, Horne FA. The presence of the parasite *Demodex folliculorum* on the skin surface of the eyelid. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1991;19(3): 229–234. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1991.tb00666.x>
8. Jing X, Shuling G, Ying L. Environmental scanning electron microscopy observation of the ultrastructure of *Demodex*. *Microsc Res Tech*. 2005;68(5):284–289. <https://doi.org/10.1002/jemt.20253>
9. Jarmuda S, McMahon F, Zaba R, et al. Correlation between serum reactivity to *Demodex*-associated *Bacillus oleronius* proteins, and altered sebum levels and *Demodex* populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol*. 2014;63(2):258–262. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.065136-0>
10. Lavrinenko MV, Revenko ZhA. Sovremennye predstavleniya o biologii, epidemiologii, pathogenese i klinike demodekozov. *Klinicheskaya infektsiologiya i parazitologiya*. 2013;4(07): 118–126. In Russian
11. Simon G. Ueber eine in den kranken und normalen Haarsücken des Menschen lebende Milbe. *Arch Anat Physiol wissensch Med*. 1842;218–237
12. Akbulatova LKh. Demodetsidosy cheloveka. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1963;38:34–42. In Russian
13. Ayres S. Rosacea-like demodicidosis. *Calif Med*. 1963;98(6):328–330
14. Desch C, Nutting WB. *Demodex folliculorum* and *D. brevis* of man: redescription and reevaluation. *J Parasitol*. 1972;58(1):169–177
15. Zhu M, Cheng C, Yi H et al. Quantitative Analysis of the Bacteria in Blepharitis with *Demodex* Infestation. *Front Microbiol*. 2018;9:1719. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01719>
16. Foley R, Kelly P, Gatault S, Powell F. *Demodex*: a skin resident in man and his best friend. *J Europ Acad Dermatol Venereol*. 2020;35(1):62–72. <https://doi.org/10.1111/jdv.16461>
17. Crosti C, Menni S, Sala F, Piccinno R. Demodectic infestation of the pilosebaceous follicle. *J Cutan Pathol*. 1983;10(4):257–261. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1983.tb01491.x>
18. Kairinen EO, Kaszynski E. Scanning electron microscopy of skin replicas showing demodectic infestation of the pilosebaceous follicle. *J. Cutan. Pathol*. 1984;11(2):103–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1984.tb00359.x>
19. Plewig G, Melnik B, Chen W. *Demodex* Mites and Demodicosis. In: Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. Springer: Cham, 2019.- P: 573–594. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49274-2_16
20. Kubiak K, Sielawa H, Chen W, Dzika E. Endosymbiosis and its significance in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):347–354. <https://doi.org/10.1111/jdv.14721>
21. Li Y, Kim GE, Yoon KC, Choi W. First report of palpebral conjunctival inflammatory nodule associated with *Demodex* species. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(9):1365–1367
22. English FP, Iwamoto T, Darrell RW, DeVoe AG. The vector potential of *Demodex folliculorum*. *Arch Ophthalmol*. 1970;84(1):83–85. <https://doi.org/10.1001/archophth.1970.00990040085020>
23. Abd-El-Al AM, Bayoumy AM, Abou Salem EA. A study on *Demodex folliculorum* in rosacea. *J Egypt Soc Parasitol*. 1997;27(1):183–195
24. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*. 2007;157:474–481. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08028.x>
25. Tatu AL, Ionescu MA, Cristea VC. *Demodex folliculorum* associated *Bacillus pumilus* in lesional areas in rosacea. *Indian J Dermatol Venereol. Leprol*. 2017;83(5):610–611. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_921_16
26. Murillo N, Aubert J, Raoult D. Microbiota of *Demodex* mites from rosacea patients and controls. *Microb Pathog*. 2014;71–72:37–40. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.04.002>

Автор заявляет об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пустовая Кристина Николаевна, ассистент, кафедра анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва; научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», Балашиха, Россия;
e-mail: pustovaya.kristina@yandex.ru

The Author declares that she have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kristina N. Pustovaya, Assistant of the Department of Human Anatomy and Histology of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow and Researcher, Dermatologist of the Pharmaceutical Research and Production Enterprise «Retinoids», Balashikha, Russia;
e-mail: pustovaya.kristina@yandex.ru



ВЛИЯНИЕ ЗЕЛЕННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОМОДУЛЯЦИИ НА ПЛОТНОСТЬ РАСПОЛОЖЕНИЯ МИОСАТЕЛЛИТОЦИТОВ В РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

¹Тахавиев Р.В., ^{1,2}Головнева Е.С., ²Брюхин Г.В.

¹Многопрофильный центр лазерной медицины, ²Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, e-mail: rkenpachi@bk.ru

Для цитирования:

Тахавиев Р.В., Головнева Е.С., Брюхин Г.В. Влияние зеленой лазерной фотомодуляции на плотность расположения миосателлитоцитов в регенерирующей скелетной мышечной ткани. Морфологические ведомости. 2023;31(4):807. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).807](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).807)

Резюме. Восстановление скелетной мышечной ткани после повреждений различного генеза является актуальной медицинской проблемой. В регенерирующей мышце происходит активация гиперхромных миосателлитоцитов, сопряженная с экспрессией факторов миогенеза, в том числе MyoD, пролиферацией и дифференцировкой ядер. Влияние низкоинтенсивной зеленой (520 нм) фотомодуляции на ткани на сегодняшний день мало изучено, однако можно предположить стимулирующее влияние лазерного излучения зеленой области спектра на регенерацию скелетной мышечной ткани. Целью исследования явился анализ влияния низкоинтенсивной фотомодуляции зеленым лазером (520 нм) на плотность расположения MyoD+ ядер в регенерирующей мышце. Было сформировано 3 экспериментальные группы животных: 0 – контроль (неповрежденная мышца); I – крысы с резаной раной m. gastrocnemius; II – воздействие зеленым лазером на зону раны, 60 с в непрерывном режиме. Проводился морфометрический анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином и иммуногистохимическим методом. Результаты эксперимента показали, что под воздействием зеленой фотомодуляции происходило увеличение плотности расположения гиперхромных ядер на сроке 1 и 3 суток. В группе воздействия зеленого лазера обнаруживалось значительное увеличение плотности распределения MyoD+ ядер на 3-х сутках исследования, как в очаговой, так и в интактной зонах. При этом отмечалось достоверное увеличение плотности распределения MyoD+ ядер в очаговой зоне по сравнению с интактной на 1-и, 3-и и 14-е сутки эксперимента, что указывает на активное пополнение пула ядер поврежденного скелетного мышечного волокна. Впервые показано, что воздействие зеленого лазера на скелетные мышцы способствует ранней активации миосателлитоцитов на 3-и сутки по сравнению с 7-ми при естественном заживлении раны мышцы. Кроме того, наблюдается более широкий охват мышечной ткани репаративным процессом, так как после зеленой фотомодуляции количество MyoD+ ядер возрастает не только в очаговой зоне, но и вокруг нее.

Ключевые слова: скелетная мышечная ткань, миосателлитоциты, MyoD+ ядра, регенерация, зеленый лазер

Статья поступила в редакцию 23 мая 2023
Статья принята к публикации 31 декабря 2023

THE EFFECT OF GREEN LASER PHOTOBIO-MODULATION ON THE DENSITY OF MYOSATELLITE CELLS IN REGENERATING SKELETAL MUSCLE TISSUE

¹Takhaviev RV, ^{1,2}Golovneva ES, ²Bryukhin GV

¹Multispeciality Center for Laser Medicine, ²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: rkenpachi@bk.ru

For the citation:

Takhaviev RV, Golovneva ES, Bryukhin GV. The effect of green laser photobiomodulation on the density of myosatellite cells in regenerating skeletal muscle tissue. Morphologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):807. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).807](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).807)

Summary. The regeneration of skeletal muscle tissue after injuries of various origins is an urgent medical problem. In regenerating muscle, activation of hyperchromic myosatellite cells occurs, associated with the expression of myogenesis factors, including MyoD, proliferation and differentiation of nuclei. The effect of low-intensity green (520 nm) laser photobiomodulation on tissue has been little studied to date, but it can be assumed that laser radiation in the green region of the spectrum has a stimulating effect on the regeneration of skeletal muscle tissue. The purpose of the study was to analyze the effect of low-intensity photobiomodulation with a green laser (520 nm) on the density of MyoD+ nuclei in regenerating muscle. Three experimental groups of animals were formed: 0 – control (rats with an intact muscle); I – rats with an incised wound of m. gastrocnemius; II – rats with green laser exposure to the wound area, 60 s in continuous mode. A morphometric analysis of histological sections stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemical methods was carried out. The results of the study showed that under the influence of green photobiomodulation there was an increase in the density of hyperchromic nuclei at periods of 1 and 3 days of the experiment. In the group exposed to the green laser, a significant increase in the distribution density of MyoD+ nuclei were found on the 3rd day of the experiment, both in the wound site and intact zones. At the same time, there was a significant increase in the distribution density of MyoD+ nuclei in the wound site compared to the intact zone on the 1st, 3rd and 14th days of the experiment, which indicates an active replenishment of the pool of nuclei of the destroyed skeletal muscle fibers. For the first time, it was shown that the effect of a green laser on skeletal muscles promotes early activation of myosatellite cells on the 3rd day compared to the 7th day during natural healing of a muscle wound. In addition, there is a wider coverage of muscle tissue by the reparative process, since after green photobiomodulation the number of MyoD+ nuclei increase not only in the wound site, but also around it.

Key words: skeletal muscle tissue, myosatellite cells, MyoD+nuclei, regeneration, green laser

Article received 23 May 2023
Article accepted 31 December 2024

Введение. Лазерное воздействие на молекулярные, клеточные и тканевые акцепторы вызывает многогранные эффекты, проявляющееся в усилении функциональной активности клеток и их пролиферативных способностей [1-3]. Влияние низкоинтенсивной зеленой (520 нм) фотомодуляции на биологические объекты на сегодняшний день мало изучено. Существует ряд эмпирических и теоретических данных, позволяющих предположить стимулирующее влияние лазерного излучения на регенерацию скелетной мышечной ткани.

Известно, что комплексы гемопротеинов являются акцепторами зеленого лазерного излучения [3-4]. Описаны сосудосуживающие и сосудорасширяющие эффекты зеленого лазера [5-6], активация ионных каналов и транспорта кальция [7], индукция пролиферации стволовых клеток жировой ткани [8], миграция и дифференцировка клеток дермы [9], усиление синтеза коллагена [10-11]. Влияние зеленого лазера на поврежденные скелетные мышцы не изучалось, несмотря на то, что известно, что инфракрасная фотомодуляция усиливает пролиферативный ответ миосателлитов [12-13].

Миосателлиты являются популяцией гиперхромных клеток, активирующейся при повреждении скелетной мышечной ткани [14-16]. Активация миосателлитов приводит к их пролиферации и дифференцировке, в ходе которой происходит деспирализация хроматина, потеря клеточного центра и усиление синтетических процессов [14-15]. В результате происходящих изменений образуется собственное ядро скелетного мышечного волокна [16].

Белок MyoD - фактор транскрипции, экспрессируемый активированными сателлитными клетками мышц [17, 18]. Его обнаружение в ядре является маркером выхода миосателлита из митотически неактивного состояния и начала дифференцировки для поддержания оптимального количества собственных ядер скелетных мышечных волокон [19, 20]. Количество MyoD⁺ ядер может являться показателем интенсивности репаративных процессов при повреждении мышцы.

Цель исследования - анализ влияния зеленого лазерного излучения на плотность расположения гиперхромных и MyoD⁺ ядер миосателлитов регенерирующей мышцы.

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено на базе морфологической лаборатории Многопрофильного центра лазерной медицины и кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 21.02.2022). В эксперименте было использовано 88 самцов крыс (Wistar) в возрасте 4-6 месяцев, массой от 270 до 330 грамм. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям приказа Минздрава РФ № 199 Н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Исходя из цели исследования были сформированы 3 экспериментальные группы: 0 группа – контроль (неповрежденная мышца); I группа – резаная рана m. gastrocnemius без дополнительного воздействия (n=40); II группа – резаная рана m. gastrocnemius с воздействием зеленого лазера с экспозицией 60 с (n=40).

Производился надрез по центру m. gastrocnemius скальпелем с глубиной раны 2,0 мм. Воздействие лазерным излучением производилось сразу после нанесения раны. Фотомодуляцию осуществляли лазерным аппаратом «Малахит» (Россия) с длиной волны 520 нм, мощностью 1,0 Вт, в непрерывном режиме излучения. Обработку раневой поверхности m. gastrocnemius проводили с расстояния от световода до ткани в 5,0 мм, сканирующими движениями. Животных выводили из опыта на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента путем дислокации шейных позвонков под эфирным ингаляционным наркозом. Были изъяты фрагменты скелетных мышц для дальнейшей стандартной гистологической проводки и приготовления срезов. Для моделирования процессов естественной репаративной регенерации воздействие осуществлялось путем нанесения

резаной травмы под общим обезболиванием препаратом «Золетил» в дозе 5 мл/кг. Для доступа к икроножной мышце производили разрез кожных покровов длиной 1 см на дорсальной поверхности задних конечностей ниже коленного сустава на 0,4–0,5 см в проекции m. gastrocnemius. Хирургическим скальпелем производили механическое повреждение мышцы путем выполнения перпендикулярного ходу мышцы надреза на глубину 2 мм.

Гиперхромные ядра миосателлитоцитов изучали при окраске гематоксилином-эозином. На полученных серийных срезах различали интактную и очаговую зоны. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах, нанесенных на предметные стекла, покрытых поли-L-лизинном. Последующая демаскировка антигенов проводилась при температуре 95–98 °C в течение 25 минут. Постановка иммуногистохимической реакции осуществлялась с использованием антител к MyoD (Affinity biosciences, КНР) и набора реагентов «Novolink» (Leica, США) в соответствии с предоставленным протоколом. Показатель плотности расположения гиперхромных ядер и MyoD⁺ ядер рассчитывали при увеличении $\times 1000$ (об. $\times 100$; ок. $\times 10$) с использованием масляной иммерсии из расчета количества на единицу площади (1 мм²).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью лицензионных пакетов прикладных программ. Для оценки достоверности различий использовался 4-х факторный метод дисперсионного анализа ANOVA, апостериорные вычисления для сравнения показателей нескольких экспериментальных групп осуществлялись с использованием метода Tukey. Данные представлены в виде среднего арифметического (М) с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ). Осуществлялся анализ совокупности массивов данных по группам, по группам и срокам, а также по группам и зонам. Статистически значимыми считали различия при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Гиперхромные ядра, по которым принять визуализировать миосателлитоциты, в

скелетных мышечных волокнах располагались между сарколеммой и базальной мембраной. В интактной икроножной мышце плотность расположения гиперхромных ядер составляла 651,80 [514,77; 788,82, 95%ДИ] ядер в расчете на мм². В первые сутки после формирования раны в очаговой зоне отмечалось снижение данного показателя (табл. 1), на 3-и и 7-е сутки достоверных изменений не обнаруживалось. На 14-е и 30-е сутки происходило достоверное увеличение плотности расположения гиперхромных ядер на 40,32% и 39,61% соответственно, что свидетельствует об активно идущих процессах репарации. В целом, количество гиперхромных ядер в очаговой зоне повышалось к поздним срокам эксперимента. При этом были выявлены выраженные колебания плотности расположения гиперхромных ядер в интактной зоне мышцы с повышением на 3-и и 14 сутки и снижением на 7-е сутки. На основании этих данных можно предположить, что миосателлитоциты интактной зоны могли мигрировать в очаг повреждения и являться источником пополнения пула камбиальных клеток.

У животных, подвергшихся воздействию зеленого лазера, плотность расположения гиперхромных ядер мышц в очаговой зоне, достоверно увеличивалась на 1-е и 3-и сутки эксперимента на 59,92% и 60,59% по сравнению с показателями необлученных животных. На более поздних сроках достоверных изменений не обнаруживалось. В интактной зоне мышц с зеленой фотомодуляцией не происходило изменений числа гиперхромных ядер в зависимости от срока исследования, причем на сроках 3 и 14 сутки плотность расположения ядер была ниже, чем в группе I. В интактной зоне количество гиперхромных ядер на сроках 7-е и 30-е сутки было меньше чем в очаговой.

Увеличение плотности расположения гиперхромных ядер на первых сутках эксперимента может указывать на индуцированную фотомодуляцией миграцию сателлитных клеток в зону очаговых изменений. Усиление подвижности стволовых клеток после облучения зеленым лазерным облучением было обнаружено Malthiery [21].

Таблица 1

Плотность расположения гиперхромных ядер в регенерирующей *m. gastrocnemius* крыс Wistar, М, доверительный интервал [-95%; +95%]

Сутки / группы	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Интактная зона (п/мм ²)					
I группа	481,6 [330,3; 632,9]	1300,1 ⁺ [862,2; 1738,0]	394,5 ⁺ [294,4; 494,6]	965,0 ⁺ [790,7; 1139,3]	839,3 [723,4; 955,1]
II группа	427,17 [364,3; 490,0]	648,9* [487,7; 810,1]	488,4 [411,6; 565,2]	587,9* [480,2; 695,6]	687,2 [485,4; 889,0]
Очаговая зона (п/мм ²)					
I группа	303,89 ⁺ [255,0; 352,8]	495,58 ⁺⁺ [417,3; 573,9]	808,6 [428,9; 1188,3]	1071,6 ⁺ [959,5; 1183,6]	1059,9 ⁺ [924,8; 1195,0]
II группа	507,1* [410,2; 604,0]	817,8* [662,9; 972,7]	1096,4 ⁺⁺ [826,0; 1366,7]	851,0 [669,8; 1032,2]	1139,6 ⁺⁺ [887,9; 1391,4]
0 группа: 651,80 [514,77; 788,82] п/мм ²					

Примечание: ⁺ - $p \leq 0,05$ – при сравнении 0 и I групп; ^{*} - $p \leq 0,05$ – при сравнении I и II групп; ⁺⁺ - $p \leq 0,05$ – при сравнении очаговой с интактной зоной

Плотность распределения MyoD⁺ ядер в неповрежденной *m. gastrocnemius* (группа 0) составила 1241,27 [1011,09; 1471,45] ядер на мм² (табл. 2). При сравнении очаговой зоны группы I, где происходило естественное заживление мышцы, с группой 0, достоверное увеличение количества MyoD⁺ ядер (на 30%) регистрировалось на 7 сутки, что свидетельствует о максимальной активизации миосателлитоцитов на этом сроке. В интактной зоне мыш-

цы, окружающей очаг повреждения, по сравнению с показателями группы 0, значимых изменений плотности распределения MyoD⁺ ядер ни на одном из сроков исследования не происходило. На сроке 14 суток в очаговой зоне было выявлено достоверное повышение плотности распределения MyoD⁺ ядер по сравнению с окружающей интактной областью мышцы.

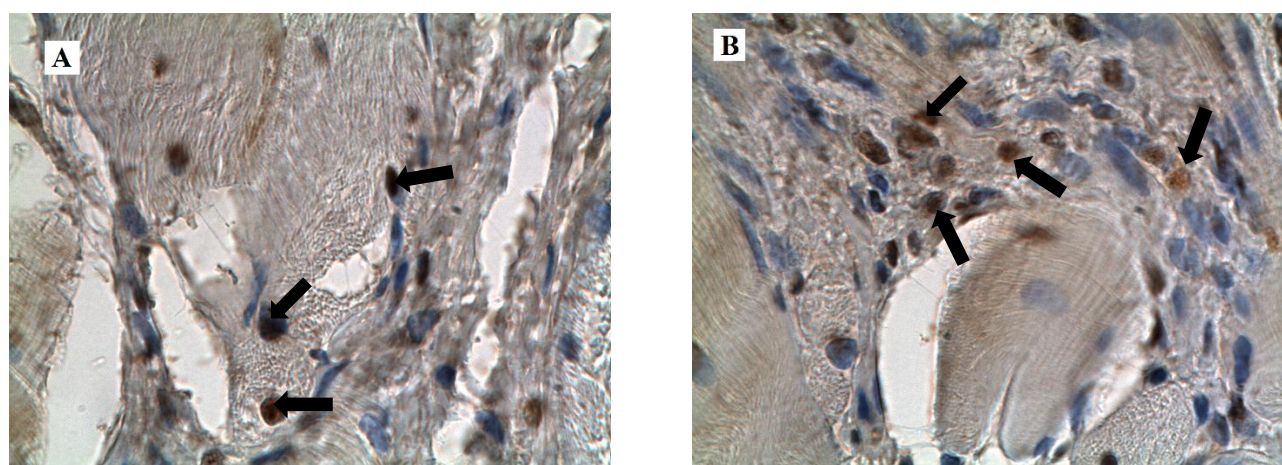


Рис. 1. MyoD⁺ клетки в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани *m. gastrocnemius* крыс Wistar в очаговой зоне на 30-е сутки эксперимента. А – контрольная группа I, В – опытная группа II. Окр.: гематоксилином-эозином. Ув. x1000

Таблица 2

Плотность расположения MyoD⁺ ядер в регенерирующей m. gastrocnemius крыс Wistar, M, доверительный интервал [-95%; +95%]

Сутки / группы	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Интактная зона (n/мм ²)					
I группа	1063,3 [767,7; 1358,9]	939,7 [660,7; 1218,8]	1603,4 [1259,5; 1947,3]	1098,2 [701,8; 1494,5]	1347,3 [1095,4; 1599,2]
II группа	1151,4 [890,7; 1412,2]	1583,0* [1328,7; 1837,3]	2140,2 [1777,9; 2502,5]	1457,2 [1262,1; 1652,4]	1353,4 [1160,5; 1546,3]
Очаговая зона (n/мм ²)					
I группа	1480,1 [1230,6; 1729,6]	1192,0 [884,9; 1499,2]	1921,4* [1415,8; 2427,0]	1705,0** [1531,4; 1878,5]	1648,7 [1102,0; 2195,4]
II группа	2143,6** [1458,2; 2828,8]	2480,9** [2071,2; 2890,6]	2645,6 [2087,4; 3203,7]	1961,4** [1670,2; 2252,5]	1426,2 [1095,0; 1757,4]
0 группа: 1241,27 [1011,09; 1471,45] n/мм ²					

Примечание: + - $p \leq 0,05$ – при сравнении 0 и I групп; * - $p \leq 0,05$ – при сравнении I и II групп; ** - $p \leq 0,05$ – при сравнении очаговой с интактной зоной

Эти результаты отражают локальность происходящих в мышце пролиферативных изменений при естественном заживлении раны и их четкую связь с зоной деструкции. В группе воздействия зеленого лазера обнаруживалось значительное увеличение плотности распределения MyoD⁺ ядер на 3-х сутках исследования, как в очаговой, так и в интактной зонах. При этом отмечалось достоверное увеличение плотности распределения MyoD⁺ ядер в очаговой зоне по сравнению с интактной на 1-и, 3-и и 14-е сутки эксперимента, что указывает на активное пополнение пула ядер поврежденного скелетного мышечного волокна (рис. 1).

Плотность расположения MyoD⁺ ядер в очаговой зоне (табл. 2) была выше, чем плотность расположения гиперхромных ядер (табл. 1), что свидетельствует об экспрессии маркера MyoD светлыми ядрами, а также о преобладании пула активированных миосателлитоцитов в процессе репарации скелетной мышечной ткани.

Механизмы, благодаря которым может реализоваться прямое активирующее воздействие зеленого лазерного излучения на миосателлитоциты связаны с известным феноменом изменения проницаемости мембран клетки для ионов кальция, что наблюдается при стимуляции зе-

ленным лазером TRPV1 каналов [7]. Увеличение концентрации кальция, через кальмодулин, может вызывать модификацию гистоновых белков и гетерохроматина [1], что по данным Wardle приводит к повышению экспрессии детерминирующего миогенез и белка MyoD гена [17].

Заключение. Таким образом, фотомодуляция зеленого цвета низкоинтенсивным лазерным излучением приводит к увеличению количества гиперхромных ядер в зоне репарации мышцы с первых суток наблюдения. Впервые показано, что воздействие зеленого лазера на скелетные мышцы способствует ранней активации миосателлитоцитов на 3-и сутки по сравнению с 7-ми сутками при естественном заживлении раны мышцы. Кроме того, наблюдается более широкий охват мышечной ткани репаративным процессом, так как после зеленой фотомодуляции количество MyoD⁺ ядер возрастает не только в очаговой зоне, но и вокруг нее.

Наблюдаемая активация миосателлитоцитов с увеличением плотности их расположения при воздействии зеленой фотомодуляции может являться отправной точкой для разработки методов лазерной стимуляции регенерации мышц после повреждений различного генеза.

Литература References

1. Vladimirov VE, Vladimirov EV, Vinogradov AB i dr. Fizicheskie i biologicheskie predposylki regeneratsionnykh effektov nizkointensivnykh lazernykh izlucheni (obzor). *Kurortnaya meditsina*. 2018;4:91-99. In Russian
2. Vladimirov JuA, Klebanov GI, Borisenko GG, Osipov AN. Molekularnye i kletchnye mekhanizmy deystviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya. *Biofizika*. 2004;49:339-350. In Russian
3. Sperandio FF, Simões A, Corrêa L, et al. Low-level laser irradiation promotes the proliferation and maturation of keratinocytes during epithelial wound repair. *J Biophotonics*. 2015;8(10):795-803. <https://doi.org/10.1002/jbio.201400064>
4. Carroll L, Humphreys TR. Laser-tissue interactions. *Clin Dermatol*. 2006;24:2-7. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2005.10.019>
5. Gorshkova OP, Shuvaeva VN, Dvoretzky DP. Reaktsii pial'nykh arterial'nykh sosudov na vozdeystvie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya siney i zelenoy oblasti spektra. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2013;12(3):71-74. In Russian
6. Huynh QS, Elangoan S, Holsinger RMD. Non-Pharmacological Therapeutic Options for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11037. <https://doi.org/10.3390/ijms231911037>
7. Gu Q, Wang L, Huang F, Schwarz W. Stimulation of TRPV1 by Green Laser Light. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:857123. <https://doi.org/10.1155/2012/857123>
8. Chang CJ, Hsiao YC, Hang NLT, Yang TS. Photonic Effects of Low-Level Laser Therapy on Adipose-Derived Stem Cells for Soft Tissue Deficiency: WAPSCD Submission. *Annals of Plastic Surgery*. 2023;90(5S):158-164. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003376>
9. Merigo E, Bouvet-Gerbetaz S, Boukhechba F, et al. Green laser light irradiation enhances differentiation and matrix mineralization of osteogenic cells. *J Photochem Photobiol B*. 2016;155:130-136. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.12.005>
10. Fushimi T, Inui S, Nakajima T, et al. Green light emitting diodes accelerate wound healing: Characterization of the effect and its molecular basis in Vitro and in Vivo. *Wound Repair*. 2012;20:226-235. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00771.x>
11. Gong C, Lu Y, Jia C, Xu N. Low-level green laser promotes wound healing after carbon dioxide fractional laser therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(11):5696-5703. <https://doi.org/10.1111/jocd.15298>
12. Gallyamutdinov RV, Astakhova LV, Golovneva ES, Serysheva OJu. Vliyaniye lazernogo infrakrasnogo izlucheniya na nekotorye morfofunktsional'nye pokazateli regeneriruyushchey skeletnoy myshtsy v vozrastnom aspekte. *Lazernaya meditsina*. 2021;24(2-3):90-94. In Russian
13. Gallyamutdinov RV, Golovneva ES, Revel' -Muroz ZhA, Elovskikh IV. Infrakrasnoe lazernoe vozdeystvie v kombinatsii s priemom aminokislot s razvetvennoy bokovoy cep'yu stimuliruet fiziologicheskuyu adaptatsiyu skeletnykh myshts. *Lazernaya meditsina*. 2022;25(3):40-46. In Russian
14. Shurygin MG, Bolbat AV, Shurygina IA. Miosatellity kak istochnik regeneratsii myshechnoy tkani. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;1(8):1741-1746. In Russian
15. Odintsova IA, Chepurnenko MN, Komarova AS. Miosatellitotsity – kambial'nyy rezerv poperechnopolosatoy myshechnoy tkani. *Geny i Kletki*. 2014;9(1):6-14. In Russian
16. Dvurekova EA, Artem'eva SS, Popova IE. Strukturno-funktsional'naya organizatsiya skeletnoy myshechnoy tkani. *Voronezh: VGIFK*, 2019. – 175s. In Russian
17. Wardle FC. Master control: transcriptional regulation of mammalian MyoD. *Journal of muscle research and cell motility*. 2019;40(2):211-226. <https://doi.org/10.1007/s10974-019-09538-6>
18. Mokalled MH, Johnson AN, Creemers EE, Olson EN. MASTR directs MyoD-dependent satellite cell differentiation during skeletal muscle regeneration. *Genes & Development*. 2012;26(2):190-202. <https://doi.org/10.1101/gad.179663.111>
19. Wagner ASR, Gonçalves W, Garrido CWL, et al. Nandrolone stimulates MyoD expression during muscle regeneration in the condition of myonecrosis induced by *Bothrops jararacussu* venom poisoning. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2010;73(13-14):934-943. <https://doi.org/10.1080/15287391003751729>
20. Lo W, Jin J, Xu Z, et al. IncMGPF is a novel positive regulator of muscle growth and regeneration. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11(6):1723-1746. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12623>
21. Malthiery E, Chouaib B, Hernandez-Lopez AM, et al. Effects of green light photobiomodulation on Dental Pulp Stem Cells: enhanced proliferation and improved wound healing by cytoskeleton reorganization and cell softening. *Lasers Med Sci*. 2021;36(2):437-445. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03092-1>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тахавиев Ростислав Виноерович, научный сотрудник, Многопрофильный центр лазерной медицины, Челябинск, Россия;
e-mail: rkenpachi@bk.ru

Головнева Елена Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе Многопрофильного центра лазерной медицины, профессор кафедры нормальной физиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, Челябинск, Россия;
e-mail: micron30@mail.ru

Брюхин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Челябинск, Россия;
e-mail: bgenvas@mail.ru

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Rostislav V. Takhaviev, Researcher of the Multispeciality Center for Laser Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;
e-mail: rkenpachi@bk.ru

Elena S. Golovneva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research at the Multispeciality Center for Laser Medicine, Professor of the Department of Normal Physiology of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;
e-mail: micron30@mail.ru

Gennady V. Bryukhin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;
e-mail: bgenvas@mail.ru



**ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (ACOMYS):
А- И Δ-КЛЕТКИ ПОЯВЛЯЮТСЯ РАНЕЕ В-КЛЕТОК
Султанова К.Н., Неофитов И.С., Титова А.А., Билялов А.И., Урсан Р.В.,
Андреева Д.И., Калигин М.С., Киясов А.П.**

Казанский федеральный университет, Казань, Россия, e-mail: kasana555_07@mail.ru

Для цитирования:

Султанова К.Н., Неофитов И.С., Титова А.А., Билялов А.И., Урсан Р.В., Андреева Д.И., Калигин М.С., Киясов А.П. Пренатальное развитие эндокринного аппарата поджелудочной железы иглистых мышей (Acomys): α- и δ-клетки появляются ранее β-клеток. Морфологические ведомости. 2023;31(4):808. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).808](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).808)

Резюме. Во всем мире активно ведутся работы по изучению гисто- и органогенеза поджелудочной железы, что дает возможность ответить на ряд вопросов, связанных с механизмами регенерации органа при повреждениях различного генеза. Иглистые мыши (Acomys) являются удобной лабораторной моделью для изучения пренатального развития внутренних органов поскольку имеют относительно длительный период гестации. Эти мыши предрасположены к развитию диабета с ожирением, гипергликемией, глюкозурией и кетонурией без инсулинорезистентности в условиях высокоэнергетического питания. Цель исследования – установить последовательность появления и распределение инсулин-, глюкагон- и соматостатин-позитивных клеток для анализа морфогенеза островкового аппарата поджелудочной железы в ходе пренатального развития иглистых мышей на различных сроках гестации. Работа проведена на иглистых мышцах (Acomys). Были изучены 15-е, 19-е, 22-е, 24-е, 28-е, 34-е, 38-е сутки гестации. Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию глюкагона, инсулина и соматостатина в развивающейся поджелудочной железе. Первые глюкагон- и соматостатин-позитивные клетки обнаружены на 19-е сутки пренатального развития, а инсулин-позитивные – на 22-е сутки. Первые скопления эндокриноцитов появляются на 22-е сутки гестации. Островки Лангерганса отчетливо различимы с 34-го дня пренатального развития. У иглистых мышей в процессе пренатального развития в поджелудочной железе α- и δ-клетки появляются раньше, чем β-клетки островков Лангерганса. Морфология α-, β- и δ-клеток и локализация в островках поджелудочной железы у человека и мыши Acomys в период пренатального развития сходная. Мы считаем, что данные о развитии эндокринного аппарата поджелудочной железы, полученные на иглистых мышцах, допустимо экстраполировать на человека и результаты работы могут внести ясность в процессы дифференцировки эндокриноцитов островков Лангерганса поджелудочной железы человека.

Ключевые слова: поджелудочная железа, гистогенез, органогенез, островки Лангерганса, мыши Acomys

Статья поступила в редакцию 25 мая 2023
Статья принята к публикации 30 марта 2024

**THE PRENATAL DEVELOPMENT OF THE SPINY MICE (ACOMYS) PANCREATIC
ENDOCRINE APPARATUS: A- AND Δ-CELLS APPEAR EARLIER THAN B-CELLS
Sultanova KN, Neofitov IS, Titova AA, Bilyalov AI, Ursan RV, Andreeva DI,
Kaligin MS, Kiyasov AP**

Kazan Federal University, Kazan, Russia, e-mail: kasana555_07@mail.ru

For the citation:

Sultanova KN, Neofitov IS, Titova AA, Bilyalov AI, Ursan RV, Andreeva DI, Kaligin MS, Kiyasov AP. The prenatal development of the Spiny mice (Acomys) pancreatic endocrine apparatus: α- and δ-cells appear earlier than β-cells. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):808. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).808](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).808)

Summary. All over the world, work is actively underway to study the histogenesis and organogenesis of the pancreas, which makes it possible to answer a number of questions related to the mechanisms of this organ regeneration following damage of various origins. Spiny mice (Acomys) are a convenient laboratory model for studying prenatal development of internal organs because they have a relatively long intrauterine development period. These mice are predisposed to developing diabetes with obesity, hyperglycemia, glycosuria and ketonuria without insulin resistance under high-energy feeding conditions. The purpose of the study is the sequence of appearance and distribution of insulin-, glucagon- and somatostatin-positive cells to analyze the morphogenesis of the pancreatic islet apparatus during the prenatal development of spiny mice at different stages of gestation. The work was carried out on Spiny mice (Acomys). The 15th, 19th, 22nd, 24th, 28th, 34th, and 38th days of gestation were studied. The expression of glucagon, insulin and somatostatin in the developing pancreas was studied by immunohistochemistry methods. The first glucagon- and somatostatin-positive cells were found on the 19th day of prenatal development, and insulin-positive cells on the 22nd day. The first accumulations of endocrine cells appear on the 22nd day of gestation. The islets of Langerhans are clearly visible from the 34th day of prenatal development. In Spiny mice, during prenatal development in the pancreas, α- and δ-cells appear earlier than β-cells of the islets of Langerhans. The morphology of α-, β- and δ-cells and localization in pancreatic islets in humans and Acomys mice during prenatal development is similar. We believe that data on the development of the endocrine apparatus of the pancreas obtained in Spiny mice can be extrapolated to humans and the results of the work can clarify the processes of differentiation of endocrine cells of the islets of Langerhans in the human pancreas.

Keywords: pancreas, histogenesis, organogenesis, islets of Langerhans, Acomys mice

Article received 25 May 2023
Article accepted 30 March 2024

Введение. Проблема регенерации поджелудочной железы и ее эндокринного аппарата при сахарном диабете и при воспалении различного генеза актуальна в связи с недостаточными данными о механизмах этого процесса [1]. Этапы регенерации органа, как правило, повторяют его пренатальный онтогенез, поэтому понимание процессов пренатального развития поджелудочной железы может быть основой для разработки технологий, стимулирующих регенерацию органа [2].

Эндокринная часть поджелудочной железы (далее - ПЖ) представлена островками Лангерганса, которые занимают менее 5% объема ПЖ. Островки ПЖ состоят из β -клеток, продуцирующих инсулин, α -клеток, вырабатывающих глюкагон, δ -клеток, синтезирующих соматостатин, PP-клеток (панкреатический полипептид (PP)), ϵ -клеток (грелин) [3]. До настоящего времени хронология и очередность появления эндокринных клеток островков Лангерганса в период пренатального онтогенеза остается дискуссионным вопросом. Первые инсулин-позитивные клетки в ПЖ человека появляются на сроке 8 недель гестации, а на неделю позже определяются рассеянные по ПЖ глюкагон- и соматостатин-позитивные клетки [4]. В то же время, по данным других авторов α -, β - и δ -клетки описаны на 10-й неделе пренатального развития [3]. По данным нашей лаборатории у человека α -клетки также были обнаружены первыми на 8,5 неделе гестации, а β -клетки – на сроке 11,5 недель [5].

В настоящее время исследовательские работы, ведущиеся на эмбрионах человека, ограничены этическими правилами и нормативно-правовыми актами [6]. Поэтому чаще всего для изучения гисто- и органогенеза используются лабораторные белые мыши, однако малый срок гестации не более 20 суток не позволяет уловить многие процессы развития ПЖ, протекающие всего несколько часов. Иглистые мыши (*Acomys*) являются более удобной лабораторной моделью для изучения пренатального онтогенеза, так как имеют относительно длительный период пренатального развития, продолжительность которого составляет 39-40 дней, 2-4 мы-

шонка в помете, рождающиеся с высокой степенью морфофункциональной зрелости, новорожденные мышата покрыты шерсткой, с открытыми ушами и глазами, и становятся подвижными в течение 1-2 дней. Большинство их органов относительно хорошо развиты при рождении [7]. Ранее мыши *Acomys* были интересны как модель изучения сахарного диабета 2 типа, у животных в условиях высокоэнергетического питания развивалось ожирение и гипергликемия.

Цель исследования: установить последовательность появления и распределение инсулин-, глюкагон- и соматостатин-позитивных клеток для анализа морфогенеза островков Лангерганса в ходе пренатального развития иглистых мышей на различных сроках гестации.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на иглистых мышках *Acomys*. Иглистые мыши имеют менструальный цикл длительностью 9-11 дней [7]. У них отсутствует посткоитальная пробка, что затрудняет использование метода датированной беременности как это возможно у белых лабораторных мышей. Для определения сроков гестации использовался следующий метод: первая беременность протекала без вмешательства; в день родов у иглистых мышей происходила овуляция и следующий день после родов считался первым днем последующей беременности (E1) [8]. Было изучено потомство, полученное на 15-е (n=3), 19-е (n=3), 22-е (n=2), 24-е (n=3), 28-е (n=3), 34-е (n=4), 38-е (n=2) сутки (E) гестации.

Для морфологического исследования животных (беременных самок) выводили из эксперимента путем передозировки наркотика (изофлуран). До 28-х суток пренатального развития эмбрионы заливали в парафин целиком. Ткань поджелудочной железы на более поздних сроках забирали отдельно. Материал помещали в 10% нейтральный формалин на 24 часа для фиксации и заливали в парафин по стандартному методу. Парафиновые срезы эмбрионов разрезали сагиттально толщиной 4-5 мкм с помощью микротомы (Thermo scientific HM340E, США). Гистологические срезы окрашивали иммуноги-

стохимически с использованием антител к инсулину (1:40, Novocastra, Канада), глюкагону (1:100, Dako, Дания) и соматостатину (1:100, Santa Cruz Biotechnology, США). Продукты иммуногистохимических реакций визуализировали с помощью системы NovoLink (Leica BioSystems, Великобритания).

Цифровые гистотопограммы получали при помощи сканера гистологических препаратов NanoZoomer S60 Digital slide scanner (Hamamatsu, Япония) и анализировали при помощи программы

комитета Казанского федерального университета (протокол № 40 от 09.03.2023).

Результаты исследования и обсуждение. Первые глюкагон-позитивные клетки обнаружены в зачатке ПЖ на сроке E19 в эпителии развивающихся протоков (рис. 1А). Формирование кластеров эндокринных клеток, подобных островкам, начинается со срока E22. Эти скопления находятся вблизи протоков ПЖ и содержат преимущественно глюкагон-позитивные клетки (рис. 1С).

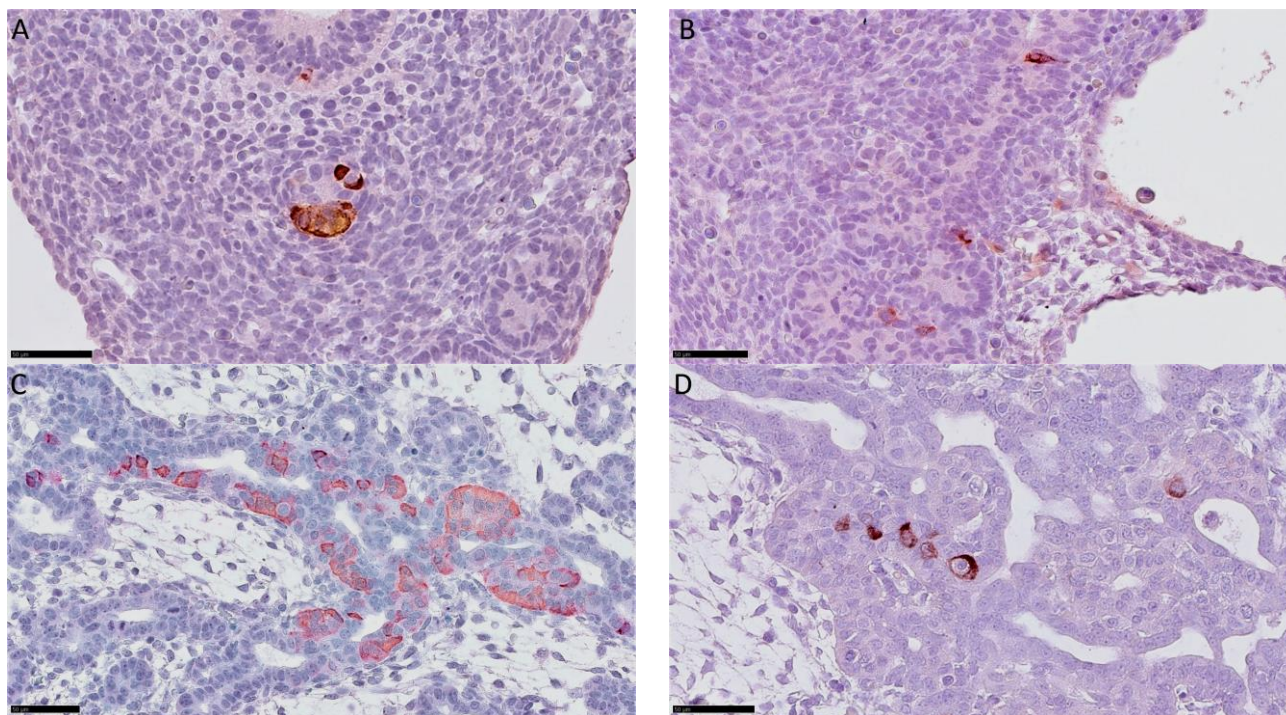


Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов поджелудочной железы иглистых мышей (*Acomys*): А – первые глюкагон-позитивные клетки в эпителии протоков развивающейся поджелудочной железы на сроке E19; В – первые соматостатин-позитивные клетки в эпителии протоков развивающейся поджелудочной железы на сроке E19; С – глюкагон-позитивные скопления вблизи протоков поджелудочной железы на сроке E22; D – первые инсулин-позитивные клетки в паренхиме поджелудочной железы на сроке E22. Окр.: иммуногистохимическая реакция. Ув.: масштабный отрезок черного цвета – 50 мкм

NDP.view2 (Hamamatsu, Япония). Для морфометрического анализа на ранних сроках гестации до E28 на срезах определяли количество позитивных клеток на единицу площади ПЖ. На поздних сроках (E34, E38) – отношение количества позитивных клеток островков Лангерганса к общему количеству клеток островков ПЖ. Полученные результаты обработаны статистически и данные представлены как $M \pm m$. На проведение исследований получено разрешение локального этического

От стадии развития E19 до стадии E28 глюкагон-позитивные клетки являются наиболее распространенными в ПЖ (рис. 2). Островки Лангерганса по мере развития паренхимы ПЖ становятся более отдаленными от протоковой системы ПЖ и становятся отчетливо различимы со стадии E34, в которых α -клетки имеют округлую форму и на поздних сроках гестации они находятся преимущественно на периферической части островка (рис. 3А), встречаются единичные клетки в паренхи-

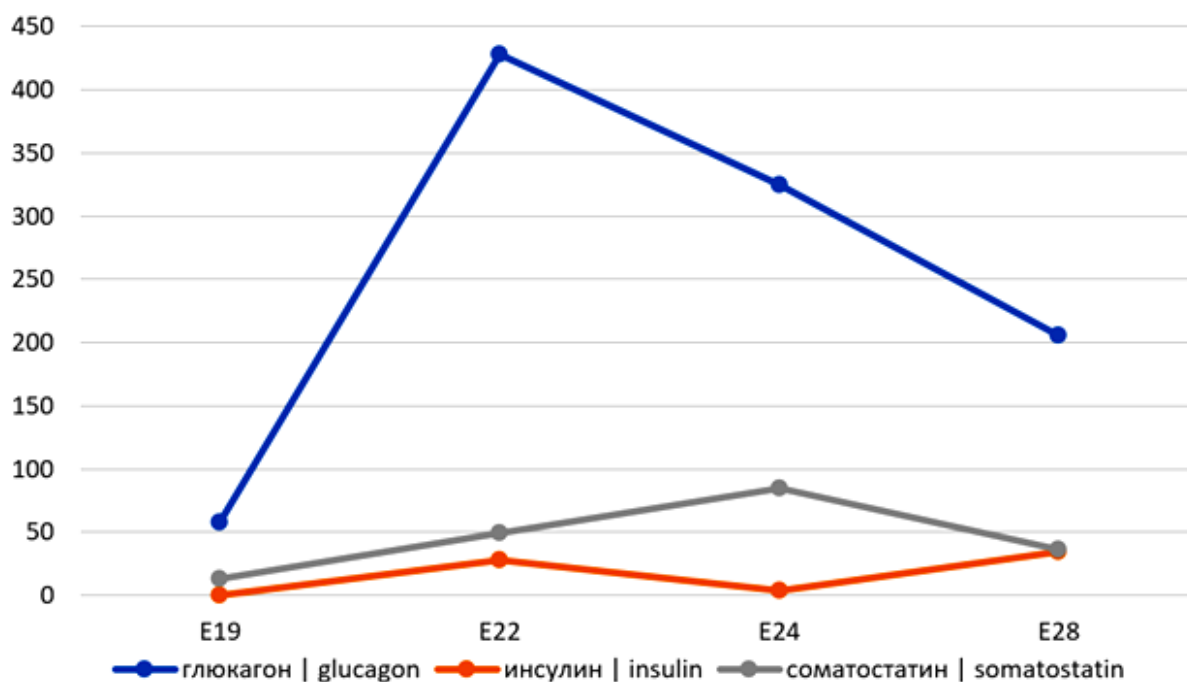


Рис. 2. Диаграмма среднего числа эндокриноцитов на 1 мм² поджелудочной железы иглистых мышей *Acomys* на ранних сроках гестации от стадии E19 до стадии E28

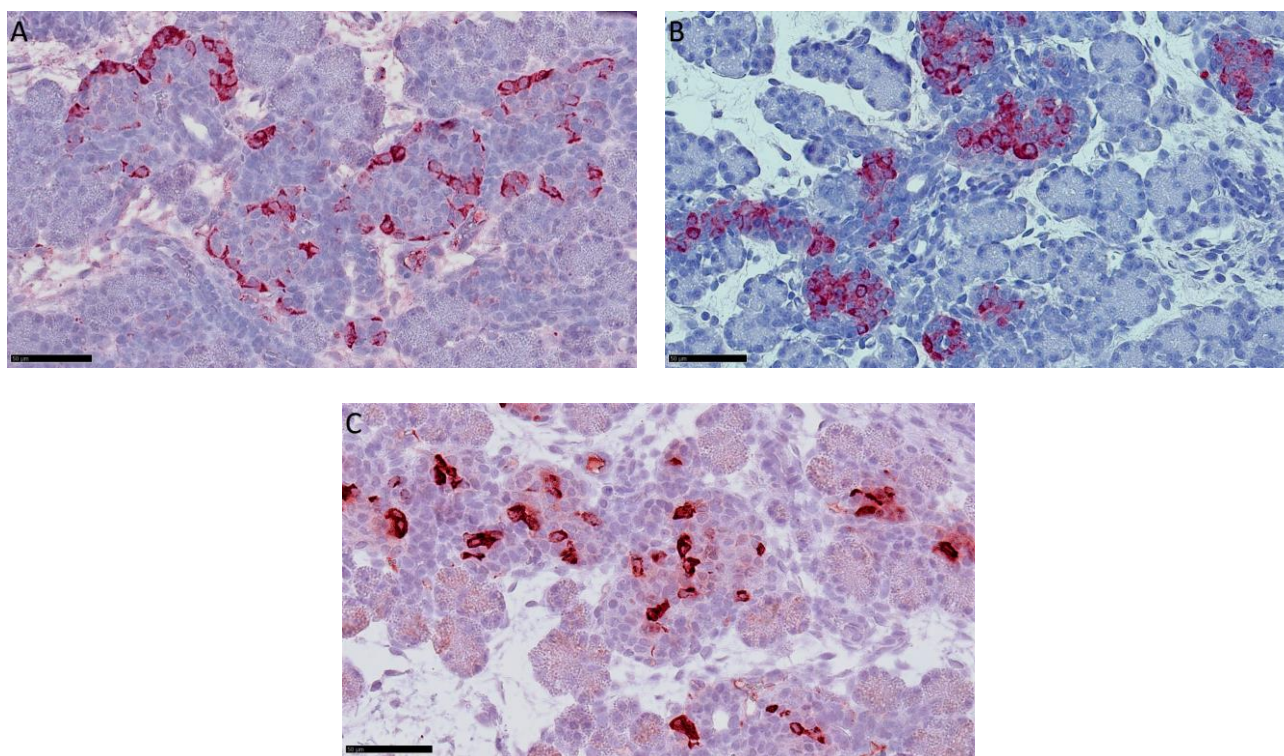


Рис. 3. Микрофото гистологических препаратов поджелудочной железы иглистых мышей (*Acomys*). Островки Лангерганса на сроке E34: А – глюкагон-позитивные клетки находятся преимущественно на периферической части островка Лангерганса; В – инсулин-позитивные клетки занимают центральную часть островка Лангерганса; С – соматостатин-позитивные клетки расположены в периферической и центральной частях островков Лангерганса. Окр.: иммуногистохимическая реакция. Ув.: масштабный отрезок черного цвета – 50 мкм

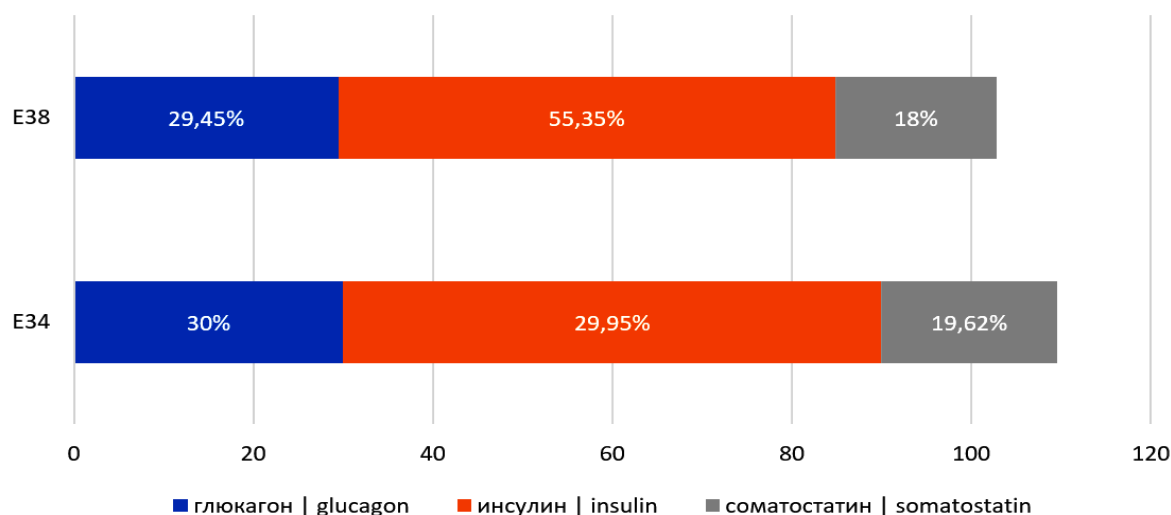


Рис. 4. Диаграмма долей различных эндокриноцитов в островках Лангерганса поджелудочной железы иглистых мышей *Acomys* на поздних этапах развития (Е – сутки гестации)

ме органа. На сроке E34 доля глюкагон-позитивных клеток в островке ПЖ составила $30 \pm 1,34\%$, на сроке E38 α -клетки занимают $29,45 \pm 1,56\%$ островка Лангерганса (рис. 4).

Первые инсулин-позитивные клетки выявлены на сроке E22 в паренхиме и в эпителии протоков формирующейся ПЖ (рис. 1D). До 24-х суток гестации в эпителии протоков ПЖ присутствуют инсулин-позитивные клетки. Между стадиями развития E22 и E28 в образующихся кластерах островков ПЖ β -клетки единичны и составляют наименее распространенную популяцию островковых клеток (рис. 2). К 34-м суткам пренатального развития количество β -клеток резко увеличивается: доля инсулин-позитивных клеток в островке Лангерганса на сроке E34 составляет $59,95 \pm 1,26\%$, на сроке E38 $55,35 \pm 1,13\%$ (рис. 4). В островках Лангерганса округлые β -клетки занимают практически всю центральную часть островка и располагаются группами, в виде ленты, или рассеяны по островку (рис. 3B).

Первые соматостатин-позитивные клетки, имеющие звездчатую форму, выявлены на стадии E19 в эпителии развивающихся протоков зачатка ПЖ (рис. 1B). На всех сроках гестации соматостатин-позитивные клетки имеют овальную, вытянутую или звездчатую формы. До стадии E28 в формирующихся кластерах эндокриноцитов δ -клетки занимают второе место по распространенности среди ост-

ровковых клеток (рис. 2). С 34-го дня гестации в островках Лангерганса δ -клетки расположены как в периферической, так и в центральной частях островков (рис. 3C), их доля составила $19,62 \pm 1,43\%$. На сроке E38 δ -клетки занимают $18 \pm 1,05\%$ островка ПЖ (рис. 4).

У иглистых мышей в процессе пренатального развития в ПЖ α - и δ -клетки появляются раньше, чем β -клетки островков Лангерганса. Суммарное количество эндокриноцитов в островке ПЖ, окрашенных отдельно на инсулин, глюкагон и соматостатин на сроке E34 составляет более ста процентов ($109,6\%$). Вероятно, на этом сроке развития существуют клетки, одновременно содержащие в цитоплазме два разных гормона. Локализация и морфология островковых эндокринных клеток ПЖ человека и иглистых мышей похожа [9-10]: в то время как большинство α - и β -клеток имеют округлую или ромбовидную форму, δ -клетки демонстрируют более сложную клеточную морфологию и имеют длинные нейритоподобные отростки. Эти отростки вступают в тесный контакт с α -клетками, β -клетками и другими δ -клетками, находящимися на некотором расстоянии от тела клетки, что позволяет создать разветвленную паракринную сеть [9-10].

Чаще всего используемой моделью изучения гисто- и органогенеза являются белые лабораторные мыши. Было показано, что у белых мышей и у человека фено-

тип и распределение эндокриноцитов в островках Лангерганса сходны [11-12], описано преобладание глюкагон-продуцирующих клеток на ранних стадиях развития ПЖ у белых лабораторных мышей [13].

В рамках нашего исследования было показано, что на ранних этапах развития ПЖ иглистой мыши глюкагон-позитивные клетки являются самой распространенной популяцией эндокриноцитов, что согласуется с ранее опубликованными данными исследований, проведенных на эмбрионах человека и лабораторной мыши [13-15]. Для объяснения данного факта было выдвинуто несколько гипотез. Согласно первой гипотезе α -клетки могут быть предшественниками β -клеток, так как во взрослой ПЖ α - и β -клетки могут трансдифференцироваться из одного типа клеток в другой в ответ на повреждение β -клеток [16-17], а в ходе развития первыми появляются α -клетки, которые рассматриваются как предшественники β -клеток [18-20]. Феномен транзитной коэкспрессии генов проглюкагона и инсулина обнаружена в ранних эндокринных клетках-предшественниках [20]. Одновременно нельзя исключить, что может существовать две популяции пренатальных α -клеток. Ранние глюкагон-позитивные клетки (на стадии E9,5) и зрелые α -клетки, которые появляются позднее на стадии E14,5 [21]. Ранние глюкагон-позитивные клетки могут быть предшественниками β -клеток. А поздние глюкагон-позитивные клетки дифференцируются в зрелые α -клетки. В то же время существует альтернативное мнение о том, что α - и β -клетки возникают независимо из разных источников и α -клетки не являются предшественниками β -клеток в процессе развития [22].

Согласно второй гипотезе, раннее появление в ПЖ глюкагон-продуцирующих клеток необходимо для морфогенеза островка и дифференцировки эндокриноцитов. Другими словами, глюкагон может регулировать дифференцировку и рост других эндокринных клеток эмбриональной ПЖ [23-25] через паракринные взаимодействия [26]. Рецепторы глюкагона обнаружены на α - и δ -клетках островков

ПЖ грызунов [27]. У β -клеток островков Лангерганса также есть рецептор глюкагона, через который регулируется секреция инсулина [21], то есть глюкагон может активировать β -клетки и увеличивать секрецию инсулина [28]. У нокаутных по рецептору глюкагона мышей увеличивается количество α - и δ -клеток и размеры α -клеток, имеющиеся в островках α -клетки демонстрируют эмбриональные характеристики с экспрессией PDX-1 и GLUT2 (маркеры незрелых α -клеток). В то же время наблюдается задержка появления инсулин-позитивных клеток и изменяется нормальное соотношение β - и не- β -клеток в островках ПЖ [29].

Паракринное влияние со стороны α -клеток может осуществляться не только посредством глюкагона, но и глюкагоноподобного пептида. Ген, кодирующий проглюкагон, кодирует большой прогормон-предшественник, содержащий пептид глюкагона и два дополнительных глюкагоноподобных пептида, ГПП-1 и ГПП-2. Известно, что α -клетки могут синтезировать ГПП-1 в условиях патологии [30-31]. Также есть данные, что про- α -клетки в эмбриональном периоде продуцируют ГПП-1 и экспрессируют рецептор ГПП-1 [32-33]. Предполагается, что продукция ГПП-1 α -клетками в период пренатального развития также способствует росту β -клеток, их выживанию, пролиферации и дифференцировке [20]. ГПП-1 необходим для придания β -клеткам островков ПЖ способности реагировать на глюкозу: ГПП-1 стимулирует транскрипцию гена проинсулина, синтез и выброс инсулина [30]. Также известно, что ГПП-1 усиливает пролиферацию β -клеток и неогенез β -клеток из протоковых клеток у грызунов путем активации экспрессии генов, кодирующих факторы транскрипции и участвующие в пролиферации и дифференцировке клеток (c-fos, c-jun, junB, zif-268, nur-77) [30]. ГПП-1 повышает устойчивость к повреждению β -клеток в экспериментальных моделях диабета *in vivo* [34].

В рамках нашего исследования было описано появление соматостатин-позитивных клеток на ранних сроках гестации, одновременно с глюкагон-позитивными клетками. Во многих исследова-

дованиях в процессе развития эндокринного аппарата ПЖ δ -клетки появляются позднее глюкагон- и инсулин-позитивных клеток [4, 35]. Однако есть данные и об одновременном появлении α -, β - и δ -клеток на ранних сроках у лабораторных мышей и человека [3, 13]. В настоящее время мало работ, демонстрирующих то, что δ -клетки – одни из первых эндокриноцитов в развивающейся ПЖ, и, следовательно, остается не изученной роль соматостатин-позитивных клеток в пренатальном периоде жизни. Доказано, что δ -клетки тормозят высвобождение инсулина и глюкагона клетками островков Лангерганса [36]. Мы предполагаем, что соматостатин совместно с ГПП-1 снижают секрецию глюкагона α -клетками во время ранних стадий пренатального развития.

Заключение. В нашей работе мы показали, что глюкагон- и соматостатин-позитивные клетки являются первыми

эндокриноцитами в ходе пренатального развития поджелудочной железы иглистых мышей. Кроме того, на ранних сроках пренатального развития количество α -клеток преобладает, и инсулин-позитивные клетки представляют наименее распространенную популяцию эндокринных клеток островков Лангерганса. Мы считаем, что результаты настоящей работы могут внести ясность в процессы дифференцировки эндокриноцитов островков Лангерганса поджелудочной железы человека. Также считаем актуальными дальнейшие исследования роли соматостатин-позитивных клеток в процессе гисто- и органогенеза поджелудочной железы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы академического стратегического лидерства Казанского федерального университета (Приоритет-2030).

Литература

References

1. Grapin-Botton A, Kim YH. Pancreas organoid models of development and regeneration. *Development*. 2022;149(20):dev201004. <https://doi.org/10.1242/dev.201004>
2. Ma Z, Zhang X, Zhong W, et al. Deciphering early human pancreas development at the single-cell level. *Nat Commun*. 2023;14(1):5354. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40893-8>
3. Proshchina AE, Krivova YS, Barabanov VM, Saveliev SV. Pancreatic endocrine cell arrangement during human ontogeny. *Acta Histochem*. 2019;121(5):638-645. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.05.010>
4. Jennings RE, Berry AA, Kirkwood-Wilson R, et al. Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment. *Diabetes*. 2013;62(10):3514-3522. <https://doi.org/10.2337/db12-1479>
5. Kaligin MS, Gumerova AA, Titova MA, i dr. C-kit markyor stvolovykh kletok endokrinotsitov podzheludchnoy zhelezy cheloveka. *Morfologiya*. 2011;140(4):32-37. In Russian
6. Miretskaya EL. Biomeditsinskie issledovaniya na cheloveke: pravovye i moral'no-eticheskie problemy. *Yuridicheskaya nauka i praktika: Vestnik Nizhegorodskoy akademii MVD Rossii*. 2014;2(26):235-237. In Russian
7. Pinheiro G, Prata DF, Araújo IM, Tiscornia G. The African spiny mouse (*Acomys* spp.) as an emerging model for development and regeneration. *Lab Anim*. 2018;52(6):565-576. <https://doi.org/10.1177/0023677218769921>
8. Dickinson H, Walker DW, Cullen-McEwen L, et al. The spiny mouse (*Acomys cahirinus*) completes nephrogenesis before birth. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(2):F273-9. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00400.2004>
9. Vieira E, Salehi A, Gylfe E. Glucose inhibits glucagon secretion by a direct effect on mouse pancreatic alpha cells. *Diabetologia*. 2007;50(2):370-379. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0511-1>
10. Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. Alpha-, Delta- and PP-cells: Are They the Architectural Cornerstones of Islet Structure and Coordination? *J Histochem Cytochem*. 2015;63(8):575-591. <https://doi.org/10.1369/0022155415583535>
11. Steiner DJ, Kim A, Miller K, Hara M. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*. 2010;2(3):135-145. <https://doi.org/10.4161/isl.2.3.11815>
12. Kilimnik G, Zhao B, Jo J, et al. Altered islet composition and disproportionate loss of large islets in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2011;6(11):e27445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027445>
13. Herrera PL, Huarte J, Sanvito F, et al. Embryogenesis of the murine endocrine pancreas; early expression of pancreatic polypeptide gene. *Development*. 1991;113(4):1257-1265. <https://doi.org/10.1242/dev.113.4.1257>
14. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn*. 2011;240(3):530-565. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22584>
15. Larsson LI. On the development of the islets of Langerhans. *Microsc Res Tech*. 1998;43(4):284-291. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19981115\)43:4<284::AID-JEMT2>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19981115)43:4<284::AID-JEMT2>3.0.CO;2-0)
16. Collombat P, Xu X, Heimberg H, Mansouri A. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(8):838-844. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.07.007>
17. Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell*. 2012;150(6):1223-1234. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.029>
18. Proshchina A, Krivova Yu, Gurevich L, et al. 2153-P: PDX1- and Nkx6.1-Immunonegative β Cells in the Developing Human Pancreas. *Diabetes*. 2019;68(1):2153-P. <https://doi.org/10.2337/db19-2153-P>
19. Proshchina AE, Krivova JuS, Otluga DA i dr. Osobennosti raspredeleniya transkriptsionnogo faktora Pdx1 v kletkakh podzheludchnoy zhelezy v prenatal'nom razviti cheloveka. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2019;8(1):32-38. In Russian. <https://doi.org/10.31088/2226-5988-2019-29-1-32-38>
20. Habener JF, Stanojevic V. α -cell role in β -cell generation and regeneration. *Islets*. 2012;4(3):188-198. <https://doi.org/10.4161/isl.20500>

21. Collombat P, Mansouri A, Hecksher-Sorensen J, et al. Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development. *Genes Dev.* 2003;17(20):2591-25603. <https://doi.org/10.1101/gad.269003>
22. Herrera PL. Adult insulin- and glucagon-producing cells differentiate from two independent cell lineages. *Development.* 2000;127(11):2317-2322. <https://doi.org/10.1242/dev.127.11.2317>
23. Prasad K, Shiota C, Xiangwei X, et al. A synopsis of factors regulating beta cell development and beta cell mass. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(19):3623-3637. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2231-0>
24. Ul'yanovskaja S.A. Prenatal'ny i ranny postnatal'ny morfogenez podzheludochnoy zhelezy cheloveka. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013;9(3):530-534. In Russian
25. Ye L, Robertson MA, Hesselton D, et al. Glucagon is essential for alpha cell transdifferentiation and beta cell neogenesis. *Development.* 2015;142(8):1407-1417. <https://doi.org/10.1242/dev.117911>
26. Houghton CL, Gawriluk TR, Seifert AW. The Biology and Husbandry of the African Spiny Mouse (*Acomys cahirinus*) and the Research Uses of a Laboratory Colony. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2016;55(1):9-17
27. Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(3):1438-1443. <https://doi.org/10.1073/pnas.0237106100>
28. Gu W, Yan H, Winters KA, et al. Long-term inhibition of the glucagon receptor with a monoclonal antibody in mice causes sustained improvement in glycemic control, with reversible alpha-cell hyperplasia and hyperglucagonemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(3):871-881. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.157685>
29. Vuguin PM, Kedes MH, Cui L, et al. Ablation of the glucagon receptor gene increases fetal lethality and produces alterations in islet development and maturation. *Endocrinology.* 2006;147(9):3995-4006. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1410>
30. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-913. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0385>
31. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(5):262-269. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.48>
32. Wilson ME, Kalamaras JA, German MS. Expression pattern of IAPP and prohormone convertase 1/3 reveals a distinctive set of endocrine cells in the embryonic pancreas. *Mech Dev.* 2002;115(1-2):171-176. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00118-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00118-1)
33. Kedes MH, Guz Y, Vuguin PM, et al. Nestin expression in pancreatic endocrine and exocrine cells of mice lacking glucagon signaling. *Dev Dyn.* 2007;236(4):1126-1133. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21112>
34. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology.* 2004;145(6):2653-2659. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0015>
35. Heller RS, Jenny M, Collombat P, et al. Genetic determinants of pancreatic epsilon-cell development. *Dev Biol.* 2005;286(1):217-224. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.06.041>
36. Hauge-Evans AC, King AJ, Carmignac D, et al. Somatostatin secreted by islet delta-cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function. *Diabetes.* 2009;58(2):403-411. <https://doi.org/10.2337/db08-0792>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Султанова Кадрия Наилевна, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** kasana555_07@mail.ru

Неофитов Илья Сергеевич, лаборант-исследователь кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** ilya.neofitov.00@mail.ru

Титова Ангелина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** anjerika@list.ru

Билиялов Айрат Ильдарович, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** bilyalovair@yandex.ru

Урсан Роман Викторович, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** roman.ursan@gmail.com

Андреева Дина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** goober@mail.ru

Калигин Максим Сергеевич, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** mfkaligin@mail.ru

Киясов Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор, директор института фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** kiassov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kadriya N. Sultanova, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** kasana555_07@mail.ru

Il'ya S. Neofitov, Laboratory Assistant-Researcher of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** ilya.neofitov.00@mail.ru

Angelina A. Titova, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** anjerika@list.ru

Ayrat I. Bilyalov, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** bilyalovair@yandex.ru

Roman V. Ursan, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** roman.ursan@gmail.com

Dina I. Andreeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** goober@mail.ru

Maksim S. Kaligin, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** mfkaligin@mail.ru

Andrey P. Kiyasov, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** kiassov@mail.ru

УЛЬТРАСТРУКТУРА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ МАНИФЕСТНОЙ СТАДИИ У КРОЛИКОВ

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В., ¹Суворова Г.Н., ^{1,2}Дупляков Д.В.,
³Бормотов А.В., ¹Ваньков В.А., ¹Бовтунова С.С.

¹Самарский государственный медицинский университет, ²Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, ³Тольяттинская городская клиническая больница № 5, Тольятти, Россия, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Для цитирования:

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В., Бормотов А.В., Ваньков В.А., Бовтунова С.С. Ультраструктура кардиомиоцитов при экспериментальном гипотиреозе манифестной стадии у кроликов. Морфологические ведомости. 2023;31(4):813. [https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31\(4\).813](https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31(4).813)

Резюме. Гипотиреоз – одно из наиболее частых эндокринных заболеваний, обусловленное нарушением функции щитовидной железы. Гипотиреоз сопровождается реактивными изменениями во всех органах и тканях, что, связано с наличием многих мишеней для гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина и ролью этих гормонов в организме животных и человека. Поперечнополосатая сердечная мышечная ткань является одной из наиболее часто вовлекаемых в реактивный процесс при гиподисфункции щитовидной железы у человека, и развивающиеся изменения в миокарде имеют важное клиническое значение. Цель исследования - ультраструктурные изменения кардиомиоцитов кроликов при экспериментальном гипотиреозе на стадии манифестных признаков. Объектом исследования служили кролики-самцы породы Советская Шиншилла в возрасте 12-14 месяцев и массой 3,1-3,5 кг (n=10). Животные были разделены на 2 равные группы: 1) экспериментальная (n=5), в которой экспериментальное моделирование гипотиреоза осуществлялось путем перорального введения антигипотиреоидного препарата тиамазола (10 мг/кг в течение 4 недель), ингибирующего образование гормонов щитовидной железы; 2) контрольная (n=5), получавшая плацебо и находившаяся в физиологическом состоянии. Электронную микроскопию использовали для изучения ультраструктурных изменений кардиомиоцитов. По результатам исследования многочисленные ультраструктурные изменения выявлены во всех отделах кардиомиоцитов: в ядре (сморщивание, неровные контуры ядра и появление инвагинаций ядерной мембраны, конденсация хроматина); в сократительном аппарате (истончение миофибрилл, появление участков избыточного сокращения миофибрилл с контрактурами); в энергетическом аппарате (изменение формы митохондрий с овальной на округлую, набухание митохондрий, признаки разрушения наружной и внутренней мембран митохондрий); в саркокубулярной системе (расширение цистерн саркоплазматической сети); в опорном аппарате (деформация вставочных дисков между кардиомиоцитами). Эти изменения ультраструктуры кардиомиоцитов, вероятно, лежат в основе нарушения сократительной функции миокарда, апоптоза кардиомиоцитов и постепенного развития сердечной недостаточности на фоне гипотиреоза.

Ключевые слова: кардиомиоциты, ультраструктура, кролики, экспериментальный гипотиреоз

Статья поступила в редакцию 13 июля 2023
Статья принята к публикации 02 апреля 2024

THE RABBIT'S CARDIOMYOCYTES ULTRASTRUCTURE AT THE EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM MANIFESTATION

^{1,2}Chaulin AM, ¹Grigorieva JuV, ¹Suvorova GN, ^{1,2}Duplyakov DV, ³Bormotov AV,
¹Vankov VA, ¹Bovtunova SS

¹Samara State Medical University, ²Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, ³Togliatti City Clinical Hospital No 5, Togliatti, Russia, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

For the citation:

Chaulin AM, Grigorieva JuV, Suvorova GN, Duplyakov DV, Bormotov AV, Vankov VA, Bovtunova SS. The rabbit's cardiomyocytes ultrastructure at the experimental hypothyroidism manifestation. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):813. [https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31\(4\).813](https://doi.org/10.20340/mv-mm.2023.31(4).813)

Summary. Hypothyroidism is one of the most frequently endocrine diseases caused by dysfunction of the thyroid gland. Hypothyroidism is accompanied by reactive changes in all organs and tissues, which is due to the presence of many targets for the thyroid hormones thyroxine and triiodothyronine and the role of these hormones in the animals and human's body. Striated cardiac muscle tissue is one of the most often involved in the reactive process during hypofunction of the thyroid gland in human, and the developing changes in the myocardium are of important clinical significance. The purpose of the study is ultrastructural changes in rabbit's cardiomyocytes with experimental hypothyroidism at the manifest stage of obvious signs. Male Soviet Chinchilla kind rabbits aged 12-14 months and weighing 3.1-3.5 kg (n=10) were used as the object of the study. The animals were divided into 2 equal groups: 1) experimental (n=5), in which experimental modeling of hypothyroidism was carried out through oral administration of the antithyroid drug thiamazole (10 mg/kg for 4 weeks), which inhibits the formation of thyroid glands hormones; 2) control (n=5), who received placebo and were in a physiological state. Electron microscopy was used to study ultrastructural changes in cardiomyocytes. According to the results of the study, numerous ultrastructural changes were revealed in all compartments of cardiomyocytes: in the nucleus (wrinkling, uneven contours of the nucleus and the appearance of invaginations of the nuclear membrane, chromatin condensation), in the contractile apparatus (thinning of myofibrils, the appearance of areas of excess contraction of myofibrils with contractures), in the energy apparatus (change in the shape of mitochondria from oval to round, swelling of mitochondria, signs of destruction of the outer and inner membranes of mitochondria), in the sarcoplasmic system (expansion of the cisterns of the sarcoplasmic reticulum), in supporting apparatus (deformation of the intercalary discs between cardiomyocytes). These changes in the ultrastructure of cardiomyocytes probably underlie the impairment of myocardial contractile functions, apoptosis of cardiomyocytes and the gradual development of heart failure against the background of hypothyroidism.

Keywords: cardiomyocytes, ultrastructure, rabbits, experimental hypothyroidism

Article received 13 July 2023
Article accepted 02 April 2024

Введение. Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, обусловленных гипопункцией щитовидной железы, сопровождающейся снижением образования тиреоидных гормонов трийодтиронина и тетрайодтиронина [1]. У человека гипотиреоз проявляется выраженными морфологическими и клиническими изменениями, затрагивающими практически все органы и ткани, что обусловлено наличием множества мишеней у тиреоидных гормонов и их многогранной и полифункциональной ролью в организме млекопитающих [1-3]. С клинической точки зрения, гипотиреозу свойственны как специфические симптомы, позволяющие врачу-клиницисту заподозрить данную нозологию, так и неспецифические признаки. У значительного числа пациентов гипотиреоз протекает стерто, проявляясь лишь неспецифическими субклиническими признаками, которые долгое время могут не беспокоить пациентов, что может вызвать развитие ряда необратимых изменений и осложнений вплоть до летального исхода [1]. Так, по данным клинических исследования гипотиреоз вызывает развитие сердечной недостаточности и увеличивает риск развития неблагоприятных событий [4-5]. По данным экспериментального исследования японских исследователей Оно et al. (2016) не леченный гипотиреоз у кроликов в течение 3 месяцев наблюдения приводит к летальному исходу у 6 из 7 особей из-за развившейся сердечной недостаточности [6]. Из-за большого разнообразия клинических проявлений и общего отсутствия специфичности симптомов диагностика гипотиреоза основывается лишь на клинико-лабораторных (биохимических) критериях. Так, диагноз явного или клинически выраженного первичного гипотиреоза ставится в том случае, если концентрация тиреотропного гормона аденогипофиза (ТТГ) выше референтного диапазона, а концентрация свободного тироксина ниже референтного диапазона. Легкий или субклинический гипотиреоз, который обычно рассматривается как признак ранней недостаточности щитовидной железы, диагностируется в том случае, если концентрацией ТТГ выше референтного диа-

пазона, а концентрация тироксина и трийодтиронина в пределах физиологической нормы [1, 3]. Тем самым, наиболее надежным и оптимальным методом диагностирования гипотиреоза является лабораторная диагностика, основанная на определении концентрации гормонов щитовидной железы и аденогипофиза в сыворотке крови пациентов.

Классификация гипотиреоза основана на трех основных принципах: времени развития, причины возникновения и степени тяжести [1-3]. Наиболее частыми формами гипотиреоза в реальной клинической практике является первичный приобретенный гипотиреоз явной и субклинической степеней тяжести. В последнее время существенную актуальность приобрели морфологические исследования реактивных изменений органов и тканей млекопитающих в условиях гипотиреоза [6-9]. Для воспроизведения гипотиреоза у лабораторных животных используются методы экспериментального моделирования гипотиреоза, среди которых стоит отметить хирургический (тиреоидэктомия), медикаментозный (введение антигипотиреоидных препаратов), алиментарный (йоддефицитная диета), радиоизотопный (введение радиоактивного изотопа йода ^{131}I), и иммунологический (введение иммуносупрессивного препарата метотрексата) [6-11]. По данным ряда морфологических исследований гипотиреоз вызывает значимые структурные изменения в органах и тканях сердечно-сосудистой системы [7, 9, 12-14], кожи и ее производных [15-16], опорно-двигательном аппарате [17-18] и репродуктивной системе [19-20]. Был проведен ряд морфологических исследований миокарда на тканевом уровне организации, однако, отсутствуют работы, оценивающие реактивные изменения миокарда, в частности, его структурных единиц - сократительных кардиомиоцитов на субклеточном уровне организации при определенных степенях тяжести гипотиреоза. Изучение ультраструктурных изменений и понимание механизмов, лежащих в основе их развития, необходимо для поиска и обоснованной разработки способов нивелирования при оптимизации ведения пациентов с

гипотиреозом. При этом, учитывая весьма значительное число форм гипотиреоза в соответствии с классификацией и различие механизмов их этиологии и патогенеза, следует проводить как клинические, так и экспериментальные морфологические исследования для каждой из форм гипотиреоза с целью поиска их специфических признаков, которые можно было бы использовать для оптимизации ведения пациентов с учетом конкретной формы.

Цель исследования: определить и описать ультраструктурные изменения сократительных кардиомиоцитов у кроликов при экспериментальном, вызванном медикаментозным способом, гипотиреозе на явной стадии проявления его признаков.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовались самцы кроликов породы Советская Шиншилла в возрасте 12-14 месяцев и весом 3,1-3,5 кг (n=10). Животные были поделены на 2 равные группы. 1 группа - опытная (n=5), в которой проведено экспериментальное моделирование гипотиреоза на явной стадии проявления его признаков посредством перорального введения антигипотиреоидного препарата тиамазола, ингибирующего образование гормонов щитовидной железы, в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 4 недель. Таблетированная форма препарата вводилась животным per os инструментальным способом для контроля введения препарата. (рис. 1.). 2 группа - контрольная (n=5), животные получали плацебо и находились в физиологическом состоянии. Животных содержали в виварии Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского госмедуниверситета, уход осуществляли по нормам и правилам обращения с лабораторными животными, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), с правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) и законом «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999г. На проведение исследования

получено разрешение комитета по биоэтике Самарского госмедуниверситета (протокол № 204 от 11.12.2019 г.)

Для подтверждения факта развития гипотиреоза у всех животных в конце срока моделирования была взята кровь из ушной вены и после центрифугирования получена сыворотка крови. Затем использовался иммуноферментный анализ образцов сыворотки крови кроликов для определения концентрации тиреоидных гормонов - общего трийодтиронина (Fine Test, каталожный номер EU0403), общего тироксина (Cusabio, каталожный номер CSB-E06936Rb)) и ТТГ аденогипофиза (Cusabio, каталожный номер CSB-E06916Rb). В ходе наших экспериментов животные не получали дополнительных препаратов для компенсации состояния гипофункции щитовидной железы. На 29-е сутки животные выводились из эксперимента с целью забора образцов миокарда для проведения электронно-микроскопического исследования.

Для изучения и описания ультраструктурных изменений рабочих кардиомиоцитов использовалась электронная микроскопия. Биоматериал миокарда из передней стенки левого желудочка фиксировали в растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере, заливали в аралдит, контрастировали ультратонкие срезы 2,5% раствором уранилацетата с последующим изучением срезов на электронном микроскопе Hitachi TEM System на базе Казанского федерального университета. Реактивные ультраструктурные изменения кардиомиоцитов последовательно оценивались в основных компартаментах рабочих кардиомиоцитов: ядре, сократительном аппарате, саркомерной системе, энергетическом аппарате и опорном аппарате.

Результаты исследования и обсуждение. При введении лабораторным кроликам антигипотиреоидного препарата (тиамазол) в дозе 10 мг/кг в течение 4 недель развивается гипотиреоз манифестной (явной) стадии проявления признаков, который проявляется снижением концентрации трийодтиронина и тироксина и повышением концентрации ТТГ по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Тем самым, развитие экспериментального гипотиреоза манифестной стадии у лабо-

раторных кроликов подтверждается результатами лабораторного исследования.

Таблица 2

Концентрация тиреоидных гормонов у кроликов контрольной и опытной групп

Лабораторный показатель	Опытная группа, n=5	Контрольная группа, n=5	Достоверность различий, p
ТТГ, мкМЕ/мл	6,384±0,575	0,572±0,067	<0,001
Общий трийодтиронин, нг/мл	1,610±0,299	0,558±0,042	<0,001
Общий тироксин, нг/мл	9,407±1,203	3,504±0,346	<0,001

При морфологическом исследовании миокарда посредством электронной микроскопии нами проводилась последовательная оценка реактивных изменений сократительных кардиомиоцитов в его основных компартментах (ядре, сократительном аппарате, саркогубулярной системе, энергетическом аппарате и опорном аппарате), имеющих важное значения для поддержания структурно-функционального гомеостаза. Изменение структуры ядра, характеризующиеся неровностью контура ядерной мембраны, при экспериментально вызванном гипотиреозе является весьма характерным феноменом и встречалось в электронограммах у всех животных опытной группы. Контур ядерной мембраны становился извилистым за счет появления инвагинаций, а форма самого ядра становилась более сморщенной. Инвагинации кариолеммы варьировали от неглубоких до весьма выраженных (рис. 2), тогда как в группе контроля контуры ядра были ровными или имели относительно небольшое количество неглубоких впячиваний кариолеммы. В небольшом числе кардиомиоцитов инвагинации ядерной мембраны были настолько глубоки, что создавалось впечатление постепенного физического разделения ядра на отдельные фрагменты. Весьма характерными изменениями при гипотиреозе были изменения структуры ядра, выражающиеся в перераспределении хроматина и его конденсации. В ядре кардиомиоцитов интактных животных заметны более темные участки (гетерохроматин), локализованный на периферии в виде тончайшего ободка и более светлая зона (эухроматин), занимающая центральное положение. В зоне эухроматина обнаруживались единичные мелко-

точечные зоны гетерохроматина, тогда как в ядрах кардиомиоцитов животных в состоянии гипотиреоза ободок гетерохроматина был более выражен и в центре эухроматина отмечались увеличение числа и размеров зон гетерохроматина. Вокруг некоторых ядер сократительных кардиомиоцитов у животных с гипотиреозом обнаруживался незначительный перинуклеарный отек, который не характерен для ядер рабочих кардиомиоцитов интактной группы кроликов. По данным исследователей, изменение контуров ядра, сморщивание ядра и конденсация хроматина является одним из ранних признаков апоптоза клеток. Так, наши данные по структурным изменениям ядер рабочих кардиомиоцитов при гипотиреозе хорошо согласуются с несколькими наблюдениями зарубежных исследователей, которые посредством проведения молекулярно-генетических исследований обнаружили активацию проапоптотических и подавление антиапоптотических сигнальных путей и ферментов в целом ряде клеток (кардиомиоцитах, нейронах, макрофагах, гладких миоцитах, гепатоцитах и др.) при гипотиреозе [21-26].

Весьма заметные ультраструктурные изменения обнаруживались в сократительном аппарате рабочих кардиомиоцитов. У животных опытной группы отмечалось истончение миофибрилл по сравнению с животными контрольной группы. Характерным признаком было наличие участков избыточного сокращения миофибрилл, характеризующееся уменьшением размера саркомеров, уменьшением расстояния между телофрагмами, уменьшением размера светлых дисков и H-зоны вокруг мезофрагмы (рис. 2. и рис 3.).

В некоторых участках рабочих кардиомиоцитов сокращения миофибрилл были настолько выражены, что приводили к формированию участков выраженного пересокращения или контрактур (рис. 4.), тогда как в группе контроля таковые отсутствовали. Визуально регистрируемое истончение миофибрилл при гипотиреозе может быть обусловлено уменьшением образования белка миозина в рабочих кардиомиоцитах, о чем сообщалось в исследовании Yousefzadeh et al. (2016), в котором авторы обнаружили снижение экспрессии изоформы тяжелой цепи альфа-миозина, характерной для взрослых особей, в миокарде крыс в условиях гипотиреоза [27]. Снижение экспрессии зрелой изоформы миозина сопровождалось компенсаторным повышением экспрессии фетальной изоформы тяжелой цепи бета-миозина и ослаблением сократительной функции сердца, в частности уменьшением частоты и силы сердечных сокращений [27-28]. Подобные изменения качественного и количественного состава изоформ белка миозина и нарушение сократительной функции отмечено и в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани [29]. Гипотетически, можно предполагать, что изменение экспрессии белка миозина связано с обнаруженными нами ультраструктурными аномалиями миофибриллярного аппарата. Контрактурные нарушения миофибрилл в момент их формирования, могут проявляться сердечными аритмиями, а впоследствии приведут к утрате возможности сокращения данного участка кардиомиоцита, что может привести, как к снижению частоты сердечных сокращений, так и уменьшению сердечного выброса. При этом у пациентов с гипотиреозом заболевание действительно клинически проявляется подобными симптомами [27]. Тем самым, обнаруженные нами реактивные изменения в структуре сократительного аппарата подтверждают проявление характерных клинических признаков этой эндокринной патологии.

Изменения в энергетическом аппарате рабочих кардиомиоцитов при экспериментально вызванном гипотиреозе проявлялись в изменениях формы и размеров митохондрий, увеличении числа липид-

ных включений. У всех кроликов опытной группы в электронограммах регистрировались изменения формы митохондрий с круглой на овальную, набухание митохондрий, признаки деструкции внешней и внутренней митохондриальной мембраны, а также появление крупных липидных капель в саркоплазме кардиомиоцитов (рис. 5). Выявленные структурные изменения митохондрий, по-видимому, могут быть причиной снижения выработки энергии АТФ в кардиомиоцитах, поскольку эти клетки получают энергию для своей жизнедеятельности исключительно за счет аэробного гликолиза, основные реакции которого протекают именно в матриксе митохондрий с внутренней стороны митохондриальной мембраны [30-34]. Деструкция внутренней мембраны митохондрий, очевидно, будет приводить к падению генерации молекул АТФ и последующего ослабления частоты и силы сердечных сокращений, что характерно для гипофункции щитовидной железы.

Аккумуляция липидных включений в рабочих кардиомиоцитах может быть обусловлена влиянием гипотиреоза на внутриклеточный метаболизм липидов. Так, при гипотиреозе отмечается увеличение образования липопротеинов и триглицеридов и подавляется липолиз [35], что может лежать в основе формирования жировой дистрофии миокарда и повышении образования липидных гранул в цитоплазме многих клеток, в том числе рабочих кардиомиоцитов. Ультраструктурные изменения саркотубулярной системы характеризуются выраженным расширением цистерн саркоплазматического ретикулума, что может лежать в основе нарушения процессов внутриклеточного метаболизма кальция в разные фазы сердечного цикла и ранее обнаруженных в клинических исследованиях сердечных аритмий [36].

И, наконец, при экспериментальном гипотиреозе явной стадии проявления признаков нами были обнаружены деструктивные изменения некоторых вставочных дисков, залегающих между соседними кардиомиоцитами. Это выражалось в прерывистости хода вставочных дисков и их деформации (рис. 6). Вставоч-

ные диски являются одним из основных компонентов опорного аппарата кардиомиоцитов и участвуют в быстрой передаче нервного импульса, что важно для синхронизации сокращения поперечнополо-

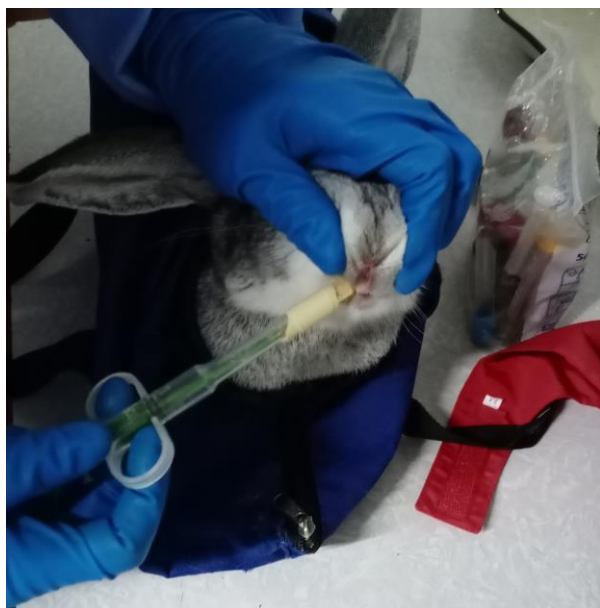


Рис. 1. Введение таблетированной формы антигипотиреоидного препарата животным per os инструментальным способом

сатой сердечной мышечной ткани камер сердца. Следовательно, структурные аномалии вставочных дисков при гипотиреозе могут играть определенную роль в развитии сердечных аритмий.

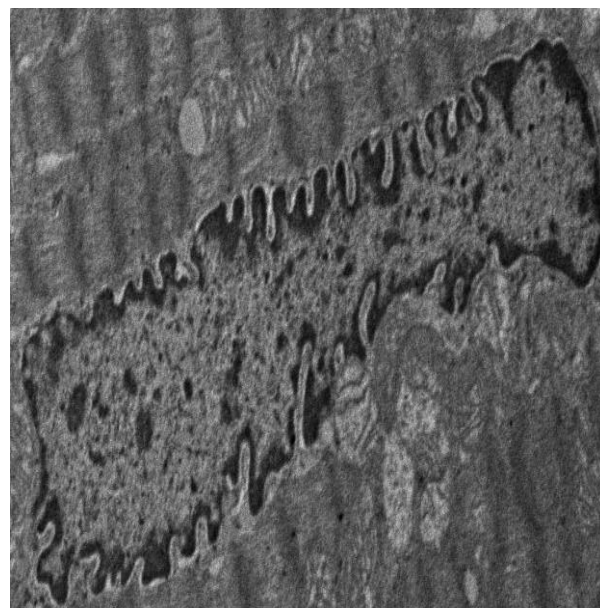


Рис. 2. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Структура ядра кардиомиоцита животного экспериментальной группы гипотиреоза. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 2400$

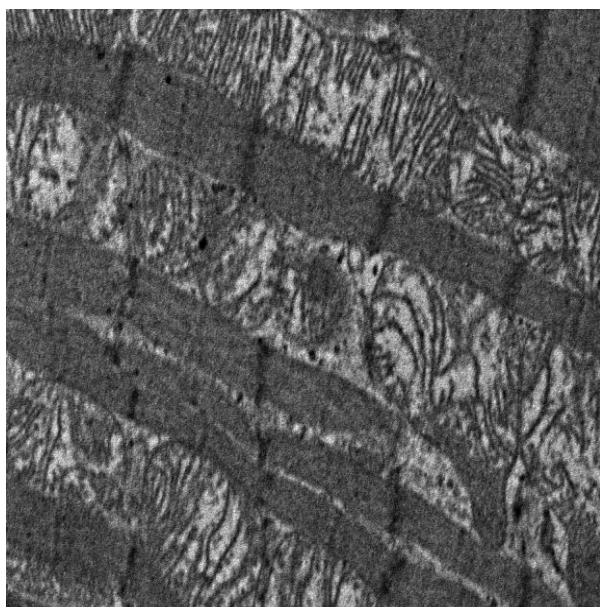


Рис. 3. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Миофибриллы кардиомиоцитов при экспериментальном гипотиреозе. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 4200$

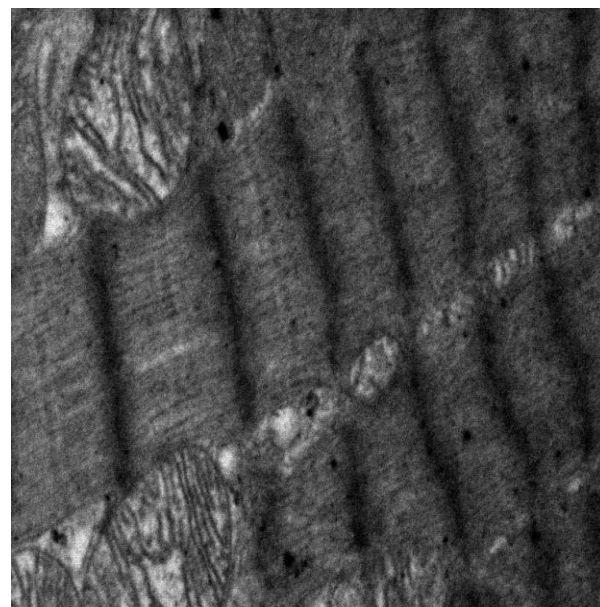


Рис. 4. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Участки избыточного миофибрилл кардиомиоцитов с наличием контрактур. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 6600$

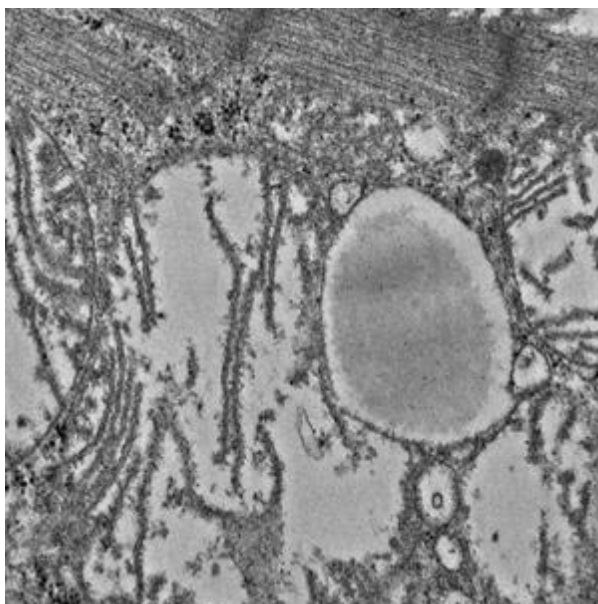


Рис. 5. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Митохондрии кардиомиоцитов при экспериментальном гипотиреозе. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. x10000

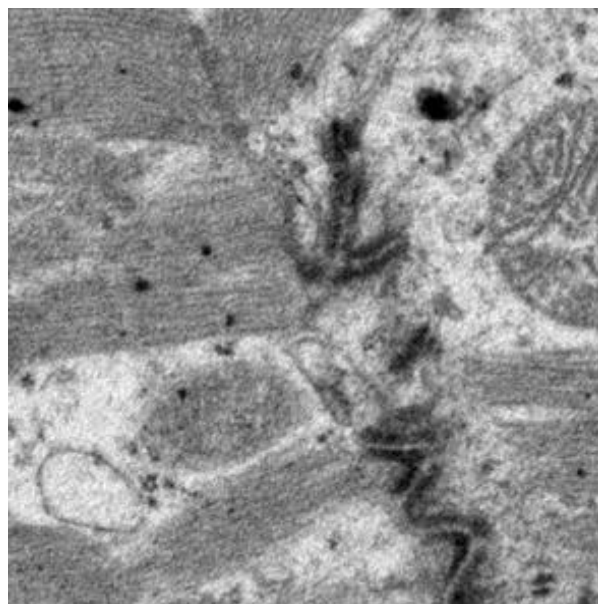


Рис. 6. Микрофото электронограммы миокарда кролика. Структура вставочного диска кардиомиоцита при экспериментальном гипотиреозе. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. x6400

Закключение. Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что экспериментально смоделированный на кроликах медикаментозный первичный гипотиреоз на явной стадии проявления его признаков вызывает ряд реактивных изменений во всех важных структурных компартментах кардиомиоцитов: ядре (неровность контуров ядра с появлением инвагинаций ядерной мембраны, сморщивание, конденсация хроматина), сократительном аппарате (истончение миофибрилл, появление участков пересокращения миофибрилл с контрактурами), энергетическом аппарате (изменения формы митохондрий с круглой на овальную, набухание митохондрий, признаки деструкции

внешней и внутренней митохондриальной мембраны, а также появление крупных липидных капель в саркоплазме кардиомиоцитов), саркотубулярной системе (расширение размеров цистерн саркоплазматического ретикулума), опорном аппарате (деформация вставочных дисков между сократительными кардиомиоцитами). Выявленные ультраструктурные изменения рабочих кардиомиоцитов лежат в основе нарушения сократительной функции миокарда, нарастания дистрофических и апоптотических изменений в миокарде в целом с постепенным развитием сердечной недостаточности, которая является частым спутником не леченного гипотиреоза.

Литература References

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
2. Petunina N.A. Sindrom gipotireoza. *Russian Medical Journal*. 2005;6:295. In Russian
3. Verbovoy AE, Dolgikh YuA, Verbovaya NI. Gipotireos - mezhdistsiplinarnaya problema. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):509-515. In Russian. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515>
4. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018 Dec;11(12):e005266. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266>
5. Curotto-Grasiosi J, Parquet C, Peressotti B, et al. Insuficiencia cardiaca por hipotiroidismo primario. Revisión a propósito de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(2):206-211. In Spanish. <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000019>
6. Ono Y, Fujita M, Ono S, Ogata S, et al. A rabbit model of fatal hypothyroidism mimicking "myxedema coma" established by microscopic total thyroidectomy. *Endocr J*. 2016;63(6):523-32. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0005>

7. Botasheva VS, Samoylova NI. Structural changes in myocardium of rats with experimental hypothyroidism. Medical alphabet. 2018;1(4):42-45. In Russian
8. Chaulin AM, Grigorieva JV, Suvorova GN. Experimental'nye modeli gipotireoza. Morphologicheskie vedomosti - Morphological newsletter. 2021;29(1):69-76. In Russian. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29\(1\).69-76](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29(1).69-76)
9. Botasheva VS, Dolgashova MA, Samoylova NI. Rezul'taty gistologicheskogo issledovaniya kardioprotektornogo effekta al'fa-tokoferola pri eksperimental'nom gipotireoze. Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» – The journal of scientific articles «Health and Education Millennium». 2019;21(1):31-46. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-1-31-36>
10. Usenko V, Lepekhin E, Lyzogubov V, et al. The influence of low doses 131I-induced maternal hypothyroidism on the development of rat embryos. Exp Toxicol Pathol. 1999;51(3):223–227. [https://doi.org/10.1016/s0940-2993\(99\)80100-6](https://doi.org/10.1016/s0940-2993(99)80100-6)
11. Kashchenko SA, Mosin DV. Strukturnye i organometricheskie izmeneniya shchitovidnoy zhelezy kryz v usloviyakh immunosuppressii i immunomodulyatsii na rannikh srokakh vozdeystviya. Ulyanovskiy medico-biologicheskyy zhurnal. 2019;1:110–118. In Russian. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-110-118>
12. Paschou SA, Bletsas E, Stampoulou PK, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. Endocrine. 2022;75(3):672–683. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-02982-4>
13. Chaulin AM, Grigorieva JV. Sovremennye predstavleniya o serdechno-sosudistyykh effekтах gipo- i gipertireoza. Sovremennye problem nauki I obrazovaniya. 2021(6):163. In Russian. <https://doi.org/10.17513/spno.31202>
14. Gluvic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM, et al. Hypothyroidism and Risk of Cardiovascular Disease. Curr Pharm Des. 2022;28(25):2065–2072. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220620160516>
15. Ozmen O, Topsakal S. Examination of skin lesions in rats with induced hyperthyroidism and hypothyroidism. Biotech Histochem. 2020;95(6):438–444. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1714731>
16. Silva TS, Faro GBA, Cortes MGB, Rego VRPA. Primary hypothyroidism with exuberant dermatological manifestations. An Bras Dermatol. 2020;95(6):721–723. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.07.010>
17. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. J Endocrinol Invest. 2018;41(1):99–109. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0753-4>
18. Rossmeisl JH, Duncan RB, Inzana KD, et al. Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. Am J Vet Res. 2009;70(7):879–889. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.7.879>
19. La Vignera S, Vita R, Condorelli RA, et al. Impact of thyroid disease on testicular function. Endocrine. 2017;58(3):397–407. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8>
20. Sun J, Hui C, Xia T, Xu M, et al. Effect of hypothyroidism on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and reproductive function of pregnant rats. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0258-y>
21. Hanson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. Clin Toxicol (Phila). 2019;57(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1497172>
22. Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2014;102(3):448–459. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu056>
23. Huang XW, Zhao ZY, Ji C. Effects of hypothyroidism on apoptosis and the expression of Bcl-2 and Bax gene in the neonatal rat hippocampus neurons. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2005;43(1):48–52. In Chinese
24. Singh R, Upadhyay G, Godbole MM. Hypothyroidism alters mitochondrial morphology and induces release of apoptogenic proteins during rat cerebellar development. J Endocrinol. 2003;176(3):321–329. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760321>
25. Mishra J, Vishwakarma J, Malik R, et al. Hypothyroidism Induces Interleukin-1-Dependent Autophagy Mechanism as a Key Mediator of Hippocampal Neuronal Apoptosis and Cognitive Decline in Postnatal Rats. Mol Neurobiol. 2021;58(3):1196–1211. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02178-9>
26. Upadhyay G, Singh R, Kumar A, et al. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. Hepatology. 2004;39(4):1120–1130. <https://doi.org/10.1002/hep.20085>
27. Yousefzadeh N, Jeddi S, Alipour MR. Effect of Fetal Hypothyroidism on Cardiac Myosin Heavy Chain Expression in Male Rats. Arq Bras Cardiol. 2016;107(2):147–153. <https://doi.org/10.5935/abc.20160099>
28. Yousefzadeh N, Jeddi S, Ghiasi R, Alipour MR. Effect of fetal hypothyroidism on MyomiR network and its target gene expression profiles in heart of offspring rats. Mol Cell Biochem. 2017;436(1–2):179–187. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3089-7>
29. Butler-Brown GS, Herlicoviez D, Whalen RG. Effects of hypothyroidism on myosin isozyme transitions in developing rat muscle. FEBS Lett. 1984;166(1):71–75. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(84\)80047-2](https://doi.org/10.1016/0014-5793(84)80047-2)
30. Rubinstein NA, Lyons GE, Kelly AM. Hormonal control of myosin heavy chain genes during development of skeletal muscles. Ciba Found Symp. 1988;138:35–51. <https://doi.org/10.1002/9780470513675.ch4>
31. Chen YD, Hoch FL. Mitochondrial inner membrane in hypothyroidism. Arch Biochem Biophys. 1976;172(2):741–744. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(76\)90132-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(76)90132-6)
32. Paradies G, Ruggiero FM, D'Ino P, et al. Decreased cytochrome oxidase activity and changes in phospholipids in heart mitochondria from hypothyroid rats. Arch Biochem Biophys. 1993;307(1):91–95. <https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1565>
33. Venditti P, De Rosa R, Di Meo S. Effect of thyroid state on susceptibility to oxidants and swelling of mitochondria from rat tissues. Free Radic Biol Med. 2003;35(5):485–494. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00331-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00331-9)
34. Cavallo A, Taurino F, Damiano F, Siculella L, et al. Acute administration of 3,5-diiodo-L-thyronine to hypothyroid rats stimulates bioenergetic parameters in liver mitochondria. J Bioenerg Biomembr. 2016;48(5):521–529. <https://doi.org/10.1007/s10863-016-9686-4>
35. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. Eur J Intern Med. 2017;38:17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.015>
36. Marrakchi S, Kanoun F, Idress S, et al. Arrhythmia and thyroid dysfunction. Herz. 2015;40(Suppl 2):101–109. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4123-0>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета; врач Самарского областного клинического кардиологического диспансера имени В.П. Полякова, Самара, Россия; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Aleksey M. Chaulin, Aspirant of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Physician of the Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Григорьева Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: histology@bk.ru**

Суворова Галина Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: gsumed@yandex.ru**

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии Самарского государственного медицинского университета, заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, Самара, Россия; **e-mail: duplyakov@yahoo.com**

Бормотов Александр Васильевич, врач-патологоанатом, Тольяттинская городская клиническая больница № 5, Тольятти, Россия; **e-mail: histology@bk.ru**

Ваньков Владимир Александрович, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: vva_samara@mail.ru**

Бовтунова Светлана Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; **e-mail: s.s.bovtunova@samsmu.ru**

Yuliya V. Grigorieva, Doctor of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: histology@bk.ru**

Galina N. Suvorova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: gsumed@yandex.ru**

Dmitry V. Duplyakov, Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course of Cardiology of the Samara State Medical University, Deputy Chief of the Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia; **e-mail: duplyakov@yahoo.com**

Aleksandr V. Bormotov, Pathologist, Pathology Department of the Togliatti City Clinical Hospital No 5, Togliatti, Russia; **e-mail: histology@bk.ru**

Vladimir A. Van'kov, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: vva_samara@mail.ru**

Svetlana S. Bovtunova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Samara, Russia; **e-mail: s.s.bovtunova@samsmu.ru**

АРХИТЕКТОНИКА И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВНУТРЕННЕЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ И ЕЕ ОСНОВНЫХ ВЕТВЕЙ

¹Румянцев В.Н., ^{1,2,3}Гайворонский И.В., ¹Суров Д.А.

¹Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, ²Санкт-Петербургский государственный университет, ³Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: doctorelanmp@bk.ru

Для цитирования:

Румянцев В.Н., Гайворонский И.В., Суров Д.А. Архитектоника и морфометрические характеристики внутренней подвздошной артерии и ее основных ветвей. Морфологические ведомости. 2023;31(4):831. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).831](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).831)

Резюме. Существует большое количество исследований, посвященных изучению ветвления внутренней подвздошной артерии, авторы которых пытались классифицировать варианты ее архитектоники с использованием различных критериев. Для понимания возможных вариантов архитектоники внутренней подвздошной артерии существенное значение имеет ее рассмотрение с точки зрения морфогенеза сосудистой сети малого таза. Цель исследования – изучить варианты ветвления и морфометрические характеристики внутренней подвздошной артерии, ее основных ветвей, выделить наиболее частые атипичные, обусловленные морфогенетически варианты и определить частоту их встречаемости. Исследование основано на использовании комплекса прижизненных (витальных) и поствитальных анатомических методов. У 100 пациентов произведена обработка данных компьютерных томографических ангиограмм, у 50 пациентов – рентгеновских ангиограмм артерий малого таза. На 20 анатомических объектах выполнено препарирование, также изучены 38 анатомических препаратов созданных методов полимерного балзамирования. В результате исследования установлено, что в большинстве наблюдений внутренняя подвздошная артерия отходила от общей подвздошной артерии на уровне межпозвоночного диска L5-S1 (76%). Типичным уровнем деления внутренней подвздошной артерии на передний и задний стволы был межпозвоночный диск S1-S2 (68%), атипичным – на уровне L5-S1, S2-S3 позвонков. Этот вариант архитектоники изучаемой артерии наблюдался в 65,8% случаев (n=378). Атипичные варианты архитектоники можно распределить на 3 группы: первая – варианты отхождения внутренней половой и нижней ягодичной артерии (19,7%); вторая – от запирательной артерии (3%); третья – от подвздошно-поясничной артерии (12%). Длина и диаметр основного, переднего и заднего стволов внутренней подвздошной артерии соответственно составили: 31,3±14 мм и 5,9±0,8 мм; 58,5±13 мм и 3,21±0,9 мм; 48,2±14 мм и 5,2±0,9 мм. Таким образом топография, архитектоника и морфометрические параметры внутренней подвздошной артерии имеют широкий диапазон вариабельности что следует учитывать при выполнении сложных оперативных вмешательств на органах малого таза.

Ключевые слова: внутренняя подвздошная артерия, анатомия, топография, варианты ветвления, морфометрические параметры

Статья поступила в редакцию 14 октября 2023

Статья принята к публикации 17 декабря 2023

ARCHITECTONICS AND MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE INTERNAL ILIAC ARTERY AND ITS MAIN BRANCHES

¹Rumyantsev VN, ^{1,2,3}Guyvoronsky IV, ¹Surov DA

¹Kirov Military Medical Academy, ²Saint-Petersburg State University, ³Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: doctorelanmp@bk.ru

For the citation:

Rumyantsev VN, Guyvoronsky IV, Surov DA. Architectonics and morphometric characteristics of the internal iliac artery and its main branches. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):831. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).831](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).831)

Summary. There are a large number of studies devoted to the study of the branching of the internal iliac artery, the authors of which tried to classify the variants of its architectonics using various criteria. To understand the possible options for the architectonics of the internal iliac artery, it is essential to consider it from the point of view of the morphogenesis of the vascular network of the small pelvis. The purpose of the study is to study the branching options and morphometric characteristics of the internal iliac artery, its main branches, to identify the most common atypical, morphogenetically determined variants and to determine the frequency of their occurrence. The study is based on the use of a complex of intravital (vital) and postvital anatomical methods. Data from computed tomographic angiograms were processed in 100 patients, and X-ray angiograms of the pelvic arteries were processed in 50 patients. Preparations were performed on 20 anatomical objects, and 38 anatomical preparations using polymer embalming methods were also studied. As a result of the study, it was found that in most cases the internal iliac artery departed from the common iliac artery at the level of the L5-S1 intervertebral disc (76%). The typical level of division of the internal iliac artery into the anterior and posterior trunks was the intervertebral disc S1-S2 (68%), atypical - at the level of the L5-S1, S2-S3 vertebrae. This variant of the architectonics of the studied artery was observed in 65.8% of cases (n=378). Atypical variants of architectonics can be divided into 3 groups: first - variants of the origin of the internal pudendal and inferior gluteal arteries (19.7%); the second - from the obturator artery (3%); the third - from the iliopsoas artery (12%). The length and diameter of the main, anterior and posterior trunks of the internal iliac artery, respectively, were: 31.3±14 mm and 5.9±0.8 mm; 58.5±13 mm and 3.21±0.9 mm; 48.2±14 mm and 5.2±0.9 mm. Thus, the topography, architectonics and morphometric parameters of the internal iliac artery have a wide range of variability, which should be taken into account when performing complex surgical interventions on the pelvic organs.

Key words: internal iliac artery, anatomy, topography, branching variants, morphometric parameters

Article received 14 October 2023

Article accepted 17 December 2023

Введение. Повышение безопасности хирургических вмешательств на органах малого таза, в частности, эквиспераций, требует детального изучения вариантной анатомии внутренней подвздошной артерии (далее - ВПА), как основного источника кровоснабжения данных органов и его стенок [1-3]. Анализ специальной литературы показал, что анатомия ВПА характеризуется выраженной вариативностью [4-5]. Считается, что в норме ВПА делится на передний (далее - ПС) и задний (далее - ЗС) стволы [6-7]. От ЗС отходят пристеночные ветви: подвздошно-поясничная артерия (далее - ППА), латеральные крестцовые артерии (далее - ЛКА), верхняя ягодичная артерия (далее - ВЯА). ПС дает пупочную артерию, запирающую артерию (далее - ЗА), среднюю прямокишечную артерию, нижнюю мочепузырную артерию, артерию семявыносящего протока (маточную артерию у женщин), а также нижнюю ягодичную артерию (далее - НЯА) и внутреннюю половую артерию (далее - ВПолА). Вместе с тем описаны многочисленные отклонения от нормальной архитектоники ВПА.

Существует большое количество исследований, посвященных изучению ветвления ВПА, авторы которых пытались классифицировать варианты ее архитектоники. Наибольшей популярностью среди этих исследований пользуется классификационный подход Adachi (1928), который выделил 5 вариантов ветвления ВПА в зависимости от отхождения пупочной артерии, ВЯА, НЯА, ВПолА. Следует отметить, что Adachi в своей классификации отмечал только атипичные варианты строения ВПА.

Для понимания возможных вариантов архитектоники ВПА целесообразно рассмотреть эмбриогенез, который по стадиям развития описал Senior [8]. В развитии ВПА можно выделить несколько важных этапов, которые предопределяют ее окончательную архитектуру. Первый этап у эмбриона длиной тела 6 мм характеризуется функционированием пупочной артерии, от которой отходит ВПолА и осевая артерия, которые соединяются с регионарными капиллярными сплетениями таза и живота. Второй этап у эмбриона длиной 12 мм значимый для формирования ВПА

обусловлен бурным развитием общей подвздошной артерии. Пупочная артерия теряет свое преимущество в артериальной системе таза. В этот период развития эмбриона уже отчетливо визуализируется ствол ВПА, отходящий от общей подвздошной артерии, ВПолА является его ветвью. Следующий значимый этап у эмбриона 14 мм длиной характеризуется появлением верхней ягодичной и седалищной артерий, которые ответвляются от ВПА. В связи с формированием медиальной группы мышц бедра и запирающего нерва также появляется одноименная артерия. Четвертый этап эмбриона длиной 18 мм связан с облитерацией седалищной артерии, проксимальная часть которой остается в виде НЯА. Висцеральные ветви ВПА за исключением верхней мочепузырной артерии формируются из капиллярных сплетений таза с сохранением наиболее подходящих сосудистых каналов [9-10]. Исходя из происхождения ВПА можно сделать вывод, что относительным постоянством в ее архитектонике обладают ВЯА и НЯА, ВПолА, ЗА, напротив, висцеральные ветви ВПА, сформировавшиеся из капиллярных сплетений, имеют высокую вариативность ветвления.

Цель исследования: с помощью поствитальных и прижизненных методов исследования изучить варианты ветвления и морфометрические характеристики внутренней подвздошной артерии, ее основных ветвей, выделить наиболее частые атипичные варианты и определить частоту их встречаемости.

Материалы и методы исследования. Объектами поствитальной оценки послужили 20 небальзамированных трупов (n=40) взрослых людей разного пола (13 мужчин, 7 женщин) в возрастном диапазоне от 37 до 68 лет, на которых выполнялось препарирование ВПА и ее основных ветвей. Оценка архитектоники ВПА также производилась на 38 полимерно-бальзамированных препаратах сагиттального распила таза (n=38) из фонда учебно-материальной базы кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В качестве прижизненных исследований послужили архивные данные мультиспиральной компью-

терной томографической ангиографии (МСКТА) 100 пациентов (n=200), возрастной диапазон которых составлял от 27 до 72 лет. Постпроцессорная обработка заключалась в загрузке DICOM-файлов в программу «3D Slicer» (www.3dslicer.org) и формировании 3D-моделей артериального русла малого таза. Также произведена оценка 50 ангиограмм (n=100) брюшного отдела аорты пациентов, возрастной диапазон которых составил от 23 до 72 лет. Ангиографии выполнялись в стандартном режиме с видеофиксацией исследования.

Уровень отхождения ВПА от общей подвздошной артерии и уровень деления ВПА на передний и задний ствол были изучены только по данным МСКТА (n=200). На этих же томограммах проводили измерение внутренних диаметров сосудов (ВПА – на уровне середины длины; ПС и ЗС ВПА – отступая 1 см от начала сосуда). Длину сосудов измеряли по данным трехмерного моделирования при помощи инструментов программы «3D Slicer» и на 38 полимерно-бальзамированных препаратах штангенциркулем (n=238). За длины ПС и ЗС принимали расстояние от бифуркации ВПА до уровня входа в надгрушевидное и подгрушевидное отверстия малого таза. Архитектонику ВПА и ее основных ветвей изучали на всех 378 объектах. Исследуемые объекты не имели видимых нарушений проходимости ВПА и ее ветвей. На выполнение исследования получено разрешение независимого локального этического комитета Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 259 от 25.01.2022). Компьютерные томограммы и ангиограммы были анонимизированы и деперсонифицированы. Для статистической обработки данных использованы критерии параметрической статистики с определением среднего значения (M) и стандартной ошибки (m).

Результаты исследования и обсуждение. В 76% от общего числа наблюдений (n=378) уровень отхождения ВПА от общей подвздошной артерии соответствовал межпозвоночному диску L5-S1, в 9% он находился на уровне нижней трети тела L5-позвонка, в 6% на уровне средней трети тела L5-позвонка и в 7% - на уровне тела

S1-позвонка. Редко отхождение ВПА отмечалось на уровне верхней трети тела позвонка L5 (1%) и межпозвоночного диска S1-S2 (1%). В большинстве наблюдений деление ВПА на ПС и ЗС было расположено на уровне межпозвоночного диска S1-S2 (68%), в 12% - тела позвонка S1, в 11% - тела позвонка S2, в 6% - межпозвоночного диска S2-S3. В самых редких случаях ВПА делилась на ПС и ЗС на уровне межпозвоночного диска L5-S1 (2%) и тела позвонка S3 (1%). При всех вариантах архитектоники ВПА делилась на ПС и ЗС, ВЯА отходила от ЗС и входила в надгрушевидное отверстие, НЯА и ВПоА входили в подгрушевидное отверстие. Все 11 полученных вариантов архитектоники ВПА нами сгруппированы на типичные и атипичные [11]. Типичные - соответствовали нормальному строению ВПА, при котором от ПС отходили ЗА, НЯА и ВПоА, а от ЗС - ППА, ЛКА и ВЯА (рис. 1). Атипичные варианты характеризовались различным отхождением отдельных ветвей ВПА и были разделены на 3 группы: первая - связана с особенностями ответвления НЯА и ВПоА, вторая - нетипичное отхождение ЗА, третья - ППА соответственно (рис. 2). Распределение частоты встречаемости вариантов архитектоники ВПА представлено в таблице 1. В таблице 1 представлены 2 варианта типичной архитектоники ВПА (51,5% и 14,3%), при которых от ПС отходили ЗА, НЯА и ВПоА, а от ЗС - ППА, ЛКА и ВЯА. Различия 1 и 2 вариантов связаны с особенностями отхождения НЯА: при 1 варианте она отходила до входа в подгрушевидное отверстие, при 2 - в самом отверстии или после входа в него. Атипичные варианты нами были разделены на 3 группы в зависимости от особенностей ответвления НЯА и ВПоА (19,7%), ППА (12%), ЗА (3%). Статистически значимых различий распределения вариантов архитектоники ВПА у мужчин и женщин не получено. В 76 наблюдениях (20%) были отмечены разные варианты ветвления ВПА слева и справа, причем асимметричность архитектоники у мужчин составила 55%, у женщин - 45%. Морфометрические характеристики ВПА, ее ПС и ЗС на исследованном материале представлены в таблице 2. Длина и внутренний диа-

метр исследуемых сосудов имеют широкий вариативный диапазон. Значения длины составили: ВПА от 22 до 63 мм, ПС от 21 до 76 мм, ЗС от 34 до 62 мм; показатели внутреннего диаметра от 4 до 8 мм, от 2 до 5 мм, от 3 мм до 6 мм, соответственно. Коэффициент вариации измеряемых морфометрических показателей ВПА и ЗС находился в пределах средних значений, за исключением коэффициента вариации диаметра ПС, который оказался самым высоким – 27%. В связи с этим была произведена оценка зависимости его значения от варианта архитектуры ВПА. Наибольшие значения диаметра ПС отмечались при 2-м, 7-м, 8-м и 11-м вариантах архитектуры ВПА, а наименьшие при 4-м и 5-м (рис. 3).

В специальной литературе отмечаются существенные различия топографии и морфометрических характеристик ВПА, полученных разными авторами, которые наиболее полно описаны в энциклопедии анатомических вариаций человека Бергмана [5]. В частности, Takeda (цит. по [5]) наблюдал в большинстве случаев отхождение ВПА от общей подвздошной артерии на уровне L5 позвонка. Наши резуль-

таты совпали с исследованием Mamatha (цит. по [5]), у которого в 72% наблюдений уровнем бифуркации ОПА являлся межпозвоночный диск L5-S1. Сходные с нашими результатами морфометрии получил Fatu (цит. по [5]), длина ВПА в его работе варьировала от 20 мм до 90 мм. S. Sakthivelavan (цит. по [5]) сообщил о широком диапазоне различий длины ВПА: от 23 мм до 71 мм, в среднем 37 см. Bleich в своем исследовании (цит. по [5]) получил среднюю длину ВПА 27 мм. В то же время Terek (цит. по [5]) не наблюдал такого широкого диапазона различий в длине основного ствола ВПА. Факт вариативности строения ПС ВПА отмечался ранее в работах В.В. Кованова, Т.И. Аникиной и в исследовании И.В. Гайворонского, А.С. Максимова [12-13]. Большой вариационный размах диаметра ПС можно объяснить эмбриологическими особенностями развития отходящих от него висцеральных ветвей. Высокие значения данного показателя характерны для вариантов архитектуры с нормальным строением ПС, а низкие – при атипичных вариантах с отхождением НЯА от ЗС ВПА.

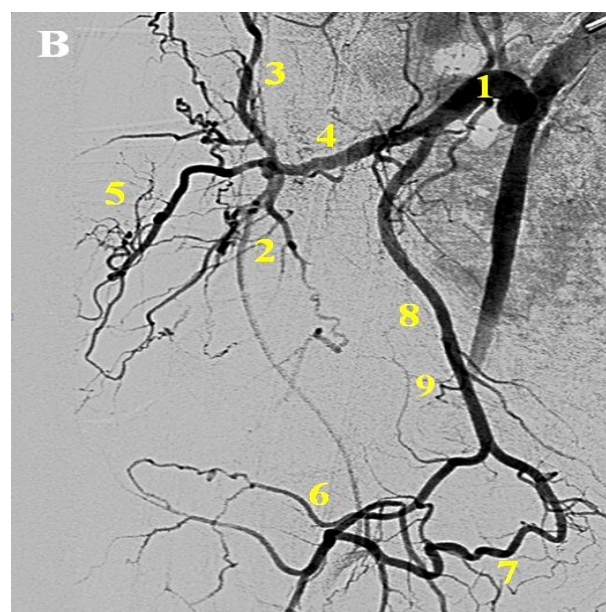
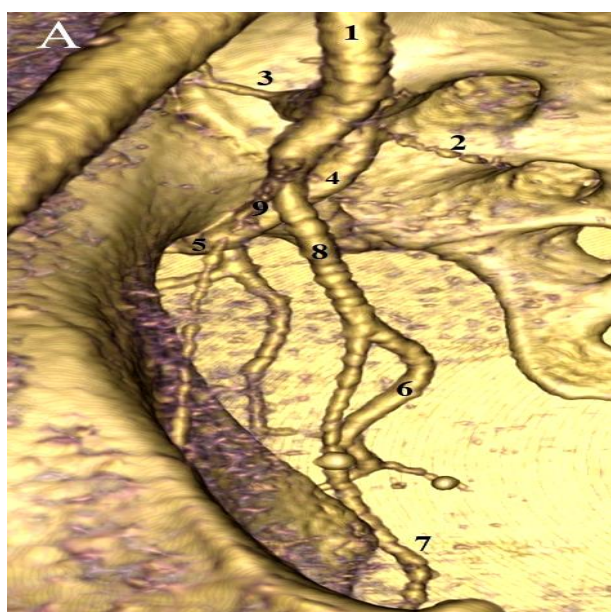


Рис. 1. Типичные варианты архитектуры внутренней подвздошной артерии. А – 3D-модель правой ВПА – вариант 1 (вид спереди); В – ангиограмма правой ВПА – вариант 2 (вид сзади). Обозначения: 1 – внутренняя подвздошная артерия; 2 – латеральные крестцовые артерии; 3 – подвздошно-поясничная артерия; 4 – задний ствол; 5 – верхняя ягодичная артерия; 6 – нижняя ягодичная артерия; 7 – внутренняя половая артерия; 8 – передний ствол; 9 – запирающая артерия

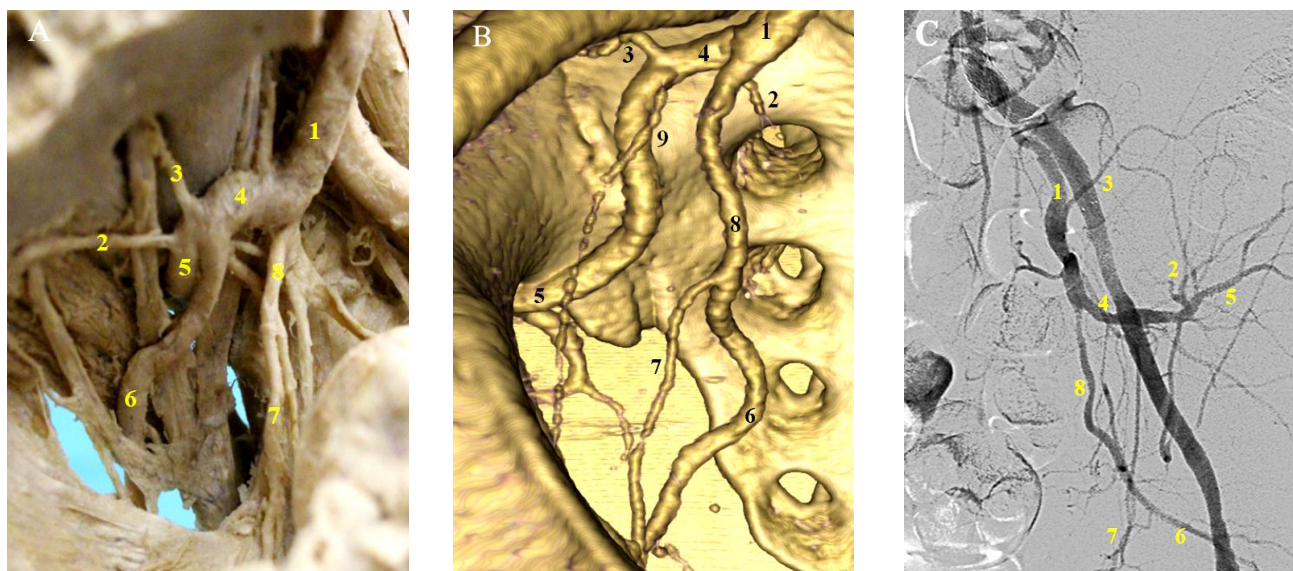


Рис. 2. Атипичные варианты архитектоники внутренней подвздошной артерии. А – НЯА отходит от ЗС – вариант 3 (полимерно-бальзамированный препарат); В – ЗА отходит от ЗС – вариант 5 (3D-модель); С – ППА отходит отдельно от основного ствола ВПА – вариант 10 (ангиограмма). 1 – внутренняя подвздошная артерия; 2 – латеральные крестцовые артерии; 3 – подвздошно-поясничная артерия; 4 – задний ствол; 5 – верхняя ягодичная артерия; 6 – нижняя ягодичная артерия; 7 – внутренняя половая артерия; 8 – передний ствол; 9 – запирающая артерия

Таблица 1

Варианты архитектоники внутренней подвздошной артерии

Варианты		Передний ствол	Задний ствол	Самостоя-тельно от-ходящие от основного ствола ВПА типичные ветви	Абсолютная и от-носительная частоты встречаемости		
					N	%	
Типичные		1	ЗА, НЯА, ВПолА	ППА, ЛКА, ВЯА	-	195	51,5
		2	ЗА, (НЯА + ВПолА)	ППА, ЛКА, ВЯА	-	54	14,3
Атипичные	Первая группа (варианты отхож-дения НЯА и ВПолА)	3	ЗА, ВПолА	ППА, ЛКА, ВЯА, НЯА	-	70	18,7
		4	ЗА	ППА, ЛКА, ВЯА, НЯА, ВПолА	-	4	1
	Вторая группа (варианты отхож-дения ЗА)	5	ВПолА	ППА, ЛКА, ВЯА, НЯА, ЗА	-	6	1,6
		6	НЯА, ВПолА	ППА, ЛКА, ВЯА, ЗА	-	3	0,8
		7	НЯА, ВПолА	ППА, ЛКА, ВЯА	ЗА	2	0,6
	Третья группа (варианты отхож-дения ППА)	8	ЗА, НЯА, ВПолА	ЛКА, ВЯА	ППА	24	6,3
		9	ЗА, ВПолА	ЛКА, ВЯА, НЯА	ППА	12	3,2
		10	ЗА, (НЯА + ВПолА)*	ЛКА, ВЯА	ППА	6	1,5
		11	ЗА, НЯА, ВПолА	ВЯА	ППА+ЛКА (общий ствол)	2	0,5

Примечание: Сокращения наименований артерий - ВПА – внутренняя подвздошная артерия; ЛКА – латеральные крестцовые артерии; ППА – подвздошно-поясничная артерия; ВЯА – верхняя ягодичная артерия; НЯА – нижняя ягодичная артерия; ВПолА – внутренняя половая артерия. * - НЯА и ВПолА общим стволом входят в подгрушевидное отверстие. Полужирным шрифтом выделено атипичное отхождение артерий

Таблица 2

Морфометрические показатели внутренней подвздошной артерии и ее стволов

Параметр		Морфометрические показатели внутренней подвздошной артерии и ее стволов		
		ВПА	ПС	ЗС
Длина, (мм)	min	22	21	34
	max	63	76	62
	M±m	31,3±14,1	58,5±13,3	48,2±13,6
	C _v	17	19	16
Внутренний диаметр, (мм)	min	4	2	3
	max	8	5	6
	M±m	5,9±0,85	3,21± 0,87	5,2±0,86
	C _v	14	27	16,5

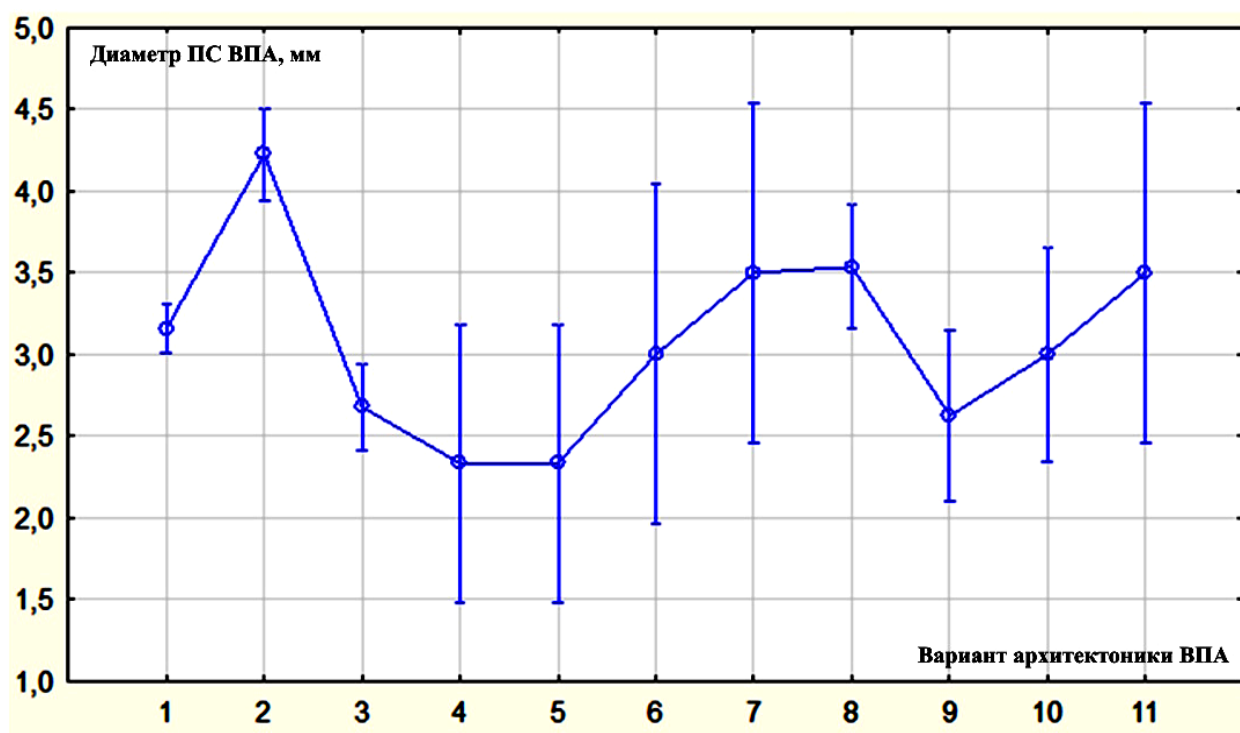


Рис. 3. Зависимость диаметра переднего ствола внутренней подвздошной артерии от варианта ее архитектуры

Первый и второй варианты архитектуры ВПА (типичные) согласно результатам нашего исследования, стали самыми распространенными (65,8%), что совпадает с данными практически всех указанных выше работ, посвященных изучению ветвления ВПА [5, 12-13]. Различные атипичные варианты отхождения ВПолА и НЯА подробно описаны в самой

популярной классификации Adachi (1928) и ее аналогов. Второй тип строения по Adachi, когда ВЯА и НЯА общим стволом входят в надгрушевидное отверстие имеет сходство с третьим видом атипичных вариантов нашего исследования. НЯА отходила от ЗС в 18,1% наблюдений, похожие данные получили Fatu – 20%, Arai – 19,4%, Mohammadbaigi – 17,7% [5]. Такой вариант

отхождения НЯА имеет важное прикладное клиническое значение при перевязке ВПА в ходе эвисцерации органов малого таза. Если не сохранить ЗС ВПА, то возрастает риск послеоперационных ишемических осложнений ягодичной области [14]. Различия в отхождении запирающей артерии были отмечены Tubbs с соавт. в работах Maneesha, Ramakrishnan с соавт., Biswas [5]. По данным этих авторов в большинстве случаев ЗА являлась ветвью ПС ВПА (70%, 40%, 44,6% соответственно), как и в нашем исследовании (в 96% наблюдений). ППА в нашем исследовании отходила в 14% наблюдений нетипично. Примерно сходные данные представлены в исследованиях Rusu - 11,25%, Mamatha - 6% [5].

Заключение. Деление ВПА на ПС и ЗС в 68% наблюдений происходит на уровне межпозвоночного диска S1-S2, в

32% – на уровне L5-S1, S2-S3 позвонков. Типичный вариант архитектоники ВПА, при котором от ПС отходят ЗА, НЯА и ВПоЛА, а от ЗС – ППА, ЛКА и ВЯА, наблюдается в 65,8% случаев. Атипичные варианты архитектоники ВПА, составляющие 34,2%, можно распределить на 3 группы: первая – различные отхождения ВПоЛА и НЯА; вторая – ППА и третья – ЗА. Длина и диаметр основного ствола ВПА, ПС и ЗС имеют широкий диапазон вариантной анатомии. При отхождении НЯА от ЗС диаметр ПС всегда достоверно меньше. Результаты исследования имеют прикладное значение при оперативных вмешательствах на органах малого таза и свидетельствуют о необходимости проведения предоперационного МСКТА для определения уровня перевязки ВПА и ее ветвей при эвисцерациях органов малого таза.

Литература References

1. Maystrenko NA, Khvatov AA, Uchvatkin GV, Sazonov AA. Ekzenteratsiya malogo taza v lechenii mestno-rasprostranyonnykh opukholey. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2014;173(6):37-42. In Russian. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-6-37-42>
2. El-Agwany AS. Retroperitoneal major pelvic arteries' anatomic variation: pictorial essay and significance in obstetrical and gynecological surgery. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(S1):65-68. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01038-1>
3. Nishikimi K, Tate S, Matsuoka A, Shozul M. Removal of the entire internal iliac vessel system is a feasible surgical procedure for locally advanced ovarian carcinoma adhered firmly to the pelvic sidewall. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(8):941-949. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01429-7>
4. Mohammadbaigi H, Darvishi M, Moayeri A. Variations of anterior and posterior division of internal iliac artery: A systematic review and clinical implications. *Biomed Res Ther*. 2019;(6)5:3189-3206. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i5.546>
5. Tubbs RS, Shoja MM, Loukas M. Bergman's comprehensive encyclopedia of human anatomic variation. 1st ed. London: Wiley, 2016. - 1432pp. <https://doi.org/10.1002/9781118430309>
6. Guyvoronsky IV. Normal' naya anatomiya cheloveka. Tom 2. S-Pb.: «SpecLit», 2020. - S. 284-286. In Russian
7. Netter FH. Atlas of human anatomy. 7st ed. N-Y, London, Amsterdam: Elsevier, 2022. - 600pp
8. Senior HD. The development of the human femoral artery, a correction. *Anat Res*. 1919-20;17:271-279
9. Fitzgerald MJT. Human Embryology. New York: Harper International, 1978. - 205pp
10. Honma S, Aimi Y, Kudo M. Ring formation of the internal iliac artery. *Surg Radiol Anat*. 2013;35(2):169-171. <https://doi.org/10.1007/s00276-012-1020-1>
11. Guyvoronsky IV, Rumyantsev VN, Surov DA i dr. Vozможности 3D-моделирования в отсенке архитектоники внутренней подвздошной артерии. *Meditsinsky vestnik Bashkortostana*. 2022;17(6-102):68-72. In Russian
12. Kovanov VV, Anikina TI. Khirurgicheskaya anatomiya artery cheloveka. M.: Meditsina, 1974. - 360S. In Russian
13. Guyvoronsky IV, Maksimov AS. Osobennosti arkhitsekoniki i morfometricheskie kharakteristiki matochnoy arterii u zhenshchlin v reproduktivnom i postmenopauzal'nom vozraste. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 11*. 2008;4:166-173. In Russian
14. Chitragari G, Schlosser FJ, Chaar CIO, Sumpio BE. Consequences of hypogastric artery ligation, embolization, or coverage. *Journal of vascular surgery*. 2015;62(5):1340-1347. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.08.05>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Румянцев Валерий Николаевич, адъюнкт кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: doctorelanmp@bk.ru

Гайворонский Иван Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, заведующий кафедрой морфологии Санкт-Петербургского государственного университета, заведующий кафедрой

The authors declare that they have no any conflicts of interests in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Valery N. Rumyantsev, Aspirant of the Department of Naval Surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia;
e-mail: doctorelanmp@bk.ru

Ivan V. Guyvoronsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Anatomy of the Kirov Military Medical Academy, Head of the Department of Morphology of the Saint-Petersburg State University, Head of the Department of Human Anatomy of the Almazov Na-

анатомии человека Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru**

Суров Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: sda120675@mail.ru

tional Medical Research Center,
Saint-Petersburg, Russia;
e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

Dmitry A. Surov, Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Naval Surgery, Kirov Military Medical Academy,
Saint-Petersburg, Russia;
e-mail: sda120675@mail.ru

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ СВЯЗОК НАДКОЛЕННИКА ЧЕЛОВЕКА Иманова В.Р., Вагапова В.Ш., Рыбалко Д.Ю., Меньшикова З.Ф., Почуева Н.Н.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, e-mail: pochueva1975@bk.ru

Для цитирования:

Иманова В.Р., Вагапова В.Ш., Рыбалко Д.Ю., Меньшикова З.Ф., Почуева Н.Н. Пренатальный онтогенез связок надколенника человека. Морфологические ведомости. 2023;31(4):826. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).826](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).826)

Резюме. Этиологию заболеваний коленного сустава в настоящее время связывают с диспластическими нарушениями, формирующимися уже в пренатальном онтогенезе. Цель исследования - выявить особенности дифференцировки гистологической структуры, различий точек фиксации и направления волокон связок надколенника в пренатальном периоде развития человека. Материалами исследования послужили гистологические срезы коленных суставов 20 эмбрионов и плодов обоего пола в возрасте от 6 до 38 недель, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. В ходе исследования выявлены особенности дифференцировки клеточного состава, сроки формирования коллагеновых волокон различного типа на разных сроках пренатального онтогенеза и двухслойное строение медиальной и латеральной поддерживающих связок, связки надколенника, связанных между собой солитарными волокнами. Определена этапность развития анатомических структур связочного аппарата коленного сустава. Приведенные особенности строения связок надколенника позволяют утверждать о формировании у плода человека единого морфологического комплекса «сухожилия четырехглавой мышцы бедра – надколенник». Полученные данные позволяют также считать, что надколенник у плода человека имеет более прочную фиксацию с медиальной стороны, чем с латеральной стороны за счет пучков сухожилия медиальной широкой мышцы бедра и связки надколенника. К моменту рождения надколенник и производные сухожилий четырехглавой мышцы бедра представляют собой единый морфологический комплекс коленного сустава. Между поверхностным и глубоким слоями связок надколенника имеются солитарные пучки коллагеновых волокон, переходящие из одного слоя в другой, обеспечивающие с одной стороны прочность, с другой – синхронность развития функций связок. Именно этим можно объяснить отклонение вершины надколенника к моменту рождения от длинной оси бедра в медиальную сторону, обуславливающее вальгусное положение нижней конечности у новорожденных. Полученные результаты исследования могут иметь прикладное значение в совершенствовании диагностики и хирургическом лечении нарушений развития опорно-двигательного аппарата в детской ортопедии и травматологии.

Ключевые слова: надколенник, связки надколенника, развитие, пренатальный онтогенез, коленный сустав

Статья поступила в редакцию 14 октября 2023

Статья принята к публикации 17 декабря 2023

THE PRENATAL ONTOGENESIS OF HUMAN PATELLAR LIGAMENTS Imanova VR, Vagapova VSh, Rybalko DYU, Men'shikova ZF, Pochueva NN

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: pochueva1975@bk.ru

For the citation:

Imanova VR, Vagapova VSh, Rybalko DYU, Men'shikova ZF, Pochueva NN. The prenatal ontogenesis of human patellar ligaments. Morphological Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):831. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).831](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).831)

Summary. The etiology of diseases of the knee joint is currently associated with dysplastic disorders that develop already in prenatal ontogenesis. The purpose of the study is to identify the features of differentiation of the histological structure, differences in points of fixation and direction of fibers of the patellar ligaments in the prenatal period of human development. The research materials included histological sections of the knee joints of 20 embryos and fetuses of both sexes aged from 6 to 38 weeks, stained with hematoxylin and eosin and Van Gieson. The study revealed the features of differentiation of cellular composition, the timing of the formation of collagen fibers of various types at different stages of prenatal ontogenesis and the two-layer structure of the medial and lateral suspensory ligaments, the patellar ligament, interconnected by solitary fibers. The stages of development of the anatomical structures of the ligamentous apparatus of the knee joint have been determined. The given structural features of the patellar ligaments allow us to assert the formation in the human fetus of a single morphological complex "quadriceps femoris tendon - patella". The data obtained also suggest that the patella in the human fetus has a stronger fixation on the medial side than on the lateral side due to the tendon bundles of the vastus medialis muscle and the patellar ligament. By the time of birth, the patella and derivatives of the tendons of the quadriceps femoris muscle represent a single morphological complex of the knee joint. Between the superficial and deep layers of the patellar ligament there are solitary bundles of collagen fibers, passing from one layer to another, providing strength on the one hand, and synchronicity in the development of ligament functions on the other. This is precisely what can explain the deviation of the apex of the patella at the time of birth from the long axis of the femur to the medial side, causing the valgus position of the lower limb in newborns. The results of the study may have practical significance in improving the diagnosis and surgical treatment of developmental disorders of the musculoskeletal system in pediatric orthopedics and traumatology.

Key words: patella, patellar ligament, development, prenatal ontogenesis, knee joint

Article received 14 October 2023

Article accepted 17 December 2023

Введение. Этиологию заболеваний коленного сустава в настоящее время связывают с диспластическими изменениями, формирующимися уже в пренатальном онтогенезе [1]. Коленный сустав наиболее часто подвержен как спортивным травмам, так и заболеваниям. По мнению Воронова и Шпакова (2017), механические повреждения в суставе возникают вследствие больших нагрузок, действующих на сжатие и сдвиг суставных поверхностей [2]. В литературе имеются сведения об эмбриогенезе коленного сустава [3-9], и о функциональной анатомии его элементов [10]. Однако полная и целостная комплексная морфологическая характеристика элементов фиксирующего аппарата коленного сустава с позиций их функционального единства в литературе не представлена [11]. С точки зрения становления функций коленного сустава, как органа, важное значение и большой интерес представляет комплексное исследование надколенника с двух позиций: как сесамовидной кости в комплексе с сухожилием четырехглавой мышцы бедра, и, как кости, находящейся в составе коленного сустава с его фиксирующим аппаратом [6].

Цель исследования: выявить особенности дифференцировки гистологической структуры, различий точек фиксации и направления волокон связок надколенника в пренатальном периоде развития человека.

Материалы и методы исследования. Проведены исследования гистологических срезов коленных суставов 20 эмбрионов и плодов обоего пола в возрасте от 6 до 38 недель с окраской гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. При определении возраста плода, с учетом анамнеза беременности, использован логико-математический метод, разработанный Вагаповой и Стрижковым [12-13]. Произведен статистический анализ полученных данных с определением средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$).

Результаты исследования и обсуждение. На шестой неделе эмбрионального развития сухожилие четырех-

главой мышцы бедра определяется в виде клеточного тяжа, идущего к верхней части зачатка надколенника и представлено плотно прилегающими друг к другу клетками с палочковидными ядрами. В клеточных тяжах зачатков медиальной (далее - МПС) и латеральной (далее - ЛПС) поддерживающих связок слабо контурированы оболочки клеток, но четко выражены ядра различной величины овальной и округлой форм. При этом, мелкие ядра окрашиваются интенсивнее.

К концу эмбрионального периода зачаток МПС становится более отчетливо выраженным, чем таковой ЛПС. При этом, в нем среди клеток с овальными, интенсивно окрашенными ядрами, появляются клетки веретенообразной формы с мелкими гранулами хроматина в ядрах различной величины. В ядрах четко определяются ядрышки, что свидетельствуют об активности в них метаболических процессов. Ширина медиального тяжа у эмбрионов этого возраста составляет $13,3 \pm 0,12$ мкм, а латерального – $12,34 \pm 0,13$ мкм.

Зачаток связки надколенника (далее – СН) в этом возрасте представлен плотно прилегающими друг к другу малодифференцированными клетками. На седьмой неделе среди мезенхимных клеток зачатков связок надколенника появляются единичные эритробласты с ядрами. Ранний плодный период развития характеризуются значительными изменениями строения зачатков связок. На третьем месяце внутриутробного развития в клеточных тяжах ЛПС и МПС впервые появляются клетки с палочковидной формой ядер и возрастает плотность клеток. Продольная ось этих клеток ориентируется вдоль тяжей. Ширина тяжа МПС достигает $43,44 \pm 0,16$ мкм, ЛПС – $45,5 \pm 0,15$ мкм. Зачаток МПС становится более четким, чем таковой ЛПС. В этом возрасте клетки описываемых анатомических образований распределяются в два слоя, поверхностном и глубоком. Поверхностный слой обоих тяжей расширяется и соединяется с зачатком большеберцовой кости. Глубокий слой теряется в окружающей надколенник мезенхиме.

На двенадцатой неделе развития отмечаются изменения и в зачатке СН, большая часть клеток в котором имеют ядра округлой или овальной форм. Среди них появляются единичные клетки с ядрами палочковидной формы. Они также плотно прилегают друг к другу, как и в зачатках МПС и ЛПС. В дистальной половине зачаток СН веерообразно расширяется и клетки, также как в зачатках МПС и ЛПС, приобретает двухслойное расположение – в поверхностном и глубоком. Толщина этих слоев одинакова и составляет $14,4 \pm 0,5$ мкм.

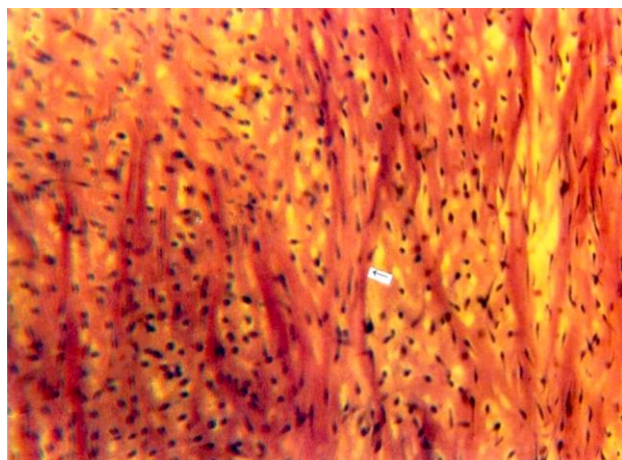


Рис 1. Микрофото гистологического препарата фронтального среза сухожилия четырехглавой мышцы бедра плода человека 16 недель развития. Стрелкой обозначены пучки коллагеновых волокон первого порядка. Окр. по Ван-Гизон. Ув.: x600

В сухожилии четырехглавой мышцы бедра пучки коллагеновых волокон первого порядка на шестом месяце развития формируют пучки второго порядка, а на седьмом – пучки третьего порядка. Кровеносные сосуды в конце развития сухожилия четырехглавой мышцы бедра имеют продольное и поперечное направление и проникают в волокнистый хрящ основания надколенника. В толще поверхностных волокон сухожилия прямой мышцы бедра, проходящих по наружной поверхности надколенника, сосуды ориентируются также в продольном и поперечном направлениях, от которых ветви кровеносных сосудов направляются в связку надколенника.

На шестнадцатой неделе внутриутробного развития в зачатках СН выявляются слабо контурирующиеся коллагеновые волокна, которые в последующем утолщаются. Некоторые из них формируют мелкие пучки, отделенные друг от друга слоем веретенообразных клеток с удлинёнными ядрами. Коллагеновые волокна в общем сухожилии четырехглавой мышцы бедра начинают ориентироваться параллельно друг к другу и формируют коллагеновые волокна первого порядка (рис. 1).

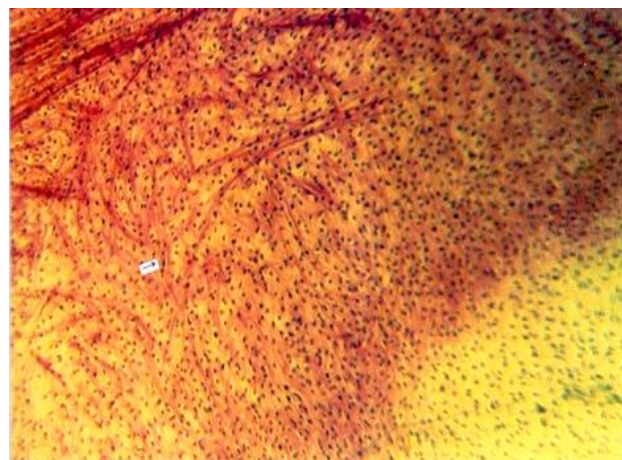


Рис 2. Микрофото гистологического препарата волокнистого хряща основания надколенника плода человека 20 недель развития. Стрелкой указаны коллагеновые волокна в различных направлениях. Окр.: по Ван-Гизон. Ув.: x400

В МПС и ЛПС на шестом месяце развития также формируются пучки коллагеновых волокон первого порядка. В этот период среди коллагеновых волокон в связках надколенника определяются эластические волокна. Они имеют различную толщину. На шестом и седьмом месяцах их толщина составляет $6,6 \pm 1,2$ мкм, на восьмом и девятом – $7,1 \pm 0,8$ мкм, а к моменту рождения достигает $7,5 \pm 0,8$ мкм. Медиальные пучки коллагеновых волокон этих связок направляются к краям надколенника под острым углом, внедряются в него и формируют здесь волокнистые элементы хряща (рис. 2). Вместе с волокнистыми элементами МПС и ЛПС в зачаток

надколенника вступают кровеносные сосуды, которые направляются к его краю под прямым углом и образуют здесь сосудистые клубочки. Коллагеновые пучки МПС у медиального края надколенника имеют меньшую степень извилистости. Пучки коллагеновых волокон наружных половин МПС и ЛПС проходят вертикально вниз и фиксируются со своей стороны к соответствующему мыщелку большеберцовой кости.

На седьмом месяце развития пучки коллагеновых волокон первого порядка в МПС и ЛПС группируются в пучки второго порядка, которые формируют два слоя, поверхностный и глубокий. Поверхностный слой волокон прикрепляются к надколеннику по-разному, к основанию и его краям под острым углом, а к верхушке направляются по касательной. Пучки коллагеновых волокон глубокого слоя названных связок проходят к основанию надколенника, к верхней и нижней третям его краев под острым углом, к средней трети сесамовидной кости – под прямым углом. На уровне его верхушки некоторые пучки коллагеновых волокон глубокого слоя продолжают и вплетаются в жировое тело, а другие – в связку надколенника под острым углом. Между отдельными волокнами поверхностного и глубокого слоев этих связок выявляются солитарные волокна, переходящие из одного слоя в другой под прямым или косым углами.

Пучки коллагеновых волокон второго порядка в МПС и ЛПС имеют различную толщину. На шестом и седьмом месяцах развития она составляет $45,5 \pm 1,34$ мкм и $48,3 \pm 1,23$ мкм; на восьмом и девятом – $51,5 \pm 1,16$ мкм и $54,3 \pm 1,45$ мкм, соответственно. На девятом месяце впервые в МПС и ЛПС образуются пучки коллагеновых волокон третьего порядка, средняя толщина которых достигает $75 \pm 1,14$ мкм и остается таковой до момента рождения.

В СН пучки коллагеновых волокон второго порядка образуются также на шестом месяце внутриутробного развития, а на седьмом объединяются в пучки третьего порядка. Толщина пучков

второго порядка в этой связке составляет, в среднем, $48 \pm 1,26$ мкм, а третьего порядка – до $95 \pm 1,23$ мкм. К моменту рождения толщина описываемых пучков возрастает, соответственно, до $52 \pm 1,13$ мкм и до $98 \pm 1,23$ мкм. На восьмом месяце внутриутробного развития некоторые коллагеновые волокна в пределах СН переходят из одного пучка в другой, на девятом месяце формируют сетевидную структуру.

Пучки коллагеновых волокон СН, также как в и вышеописанных связках, формируют два слоя, поверхностный и глубокий. При этом, волокна поверхностного слоя ориентируются к продольной оси связки поперечно, а глубокой вдоль нее. В нижней половине связки они перекрещиваются друг с другом в сагиттальной плоскости под острым углом и меняются местами. В результате этого пучки коллагеновых волокон в СН имеют спиральный ход.

На девятом и десятом месяцах пренатального онтогенеза в СН возрастает степень извилистости коллагеновых волокон. В этом же возрасте увеличивается количество пучков коллагеновых волокон глубокого слоя МПС и ЛПС, которые направляются к верхней трети СН. В связке надколенника помимо пучков, начинающихся от верхушки, определяются две группы дополнительных пучков. Одни из них начинаются от средней трети наружной поверхности надколенника и проникают в толщу связки под прямым углом. Другие представляют собой поверхностный слой пучков коллагеновых волокон сухожилия прямой головки четырехглавой мышцы бедра, которые перекидываются через надколенник, проходят по наружной поверхности связки надколенника и фиксируются к бугристости большеберцовой кости и к переднемедиальной поверхности его медиального мыщелка. Описываемые дополнительные пучки коллагеновых волокон на девятом и десятом месяцах развития также становятся более извилистыми. Каждая фиксирующая связка надколенника состоит из поверхностного и глубокого слоев коллагеновых волокон, направление и точки прикрепления которых отличаются.

Полученные нами данные позволяют считать, что надколенник у плода человека имеет более прочную фиксацию с медиальной стороны, чем с латеральной за счет пучков сухожилия медиальной широкой мышцы бедра и СН. Именно этим можно объяснить отклонение верхушки надколенника к моменту рождения от длинной оси бедра на 25° в медиальную сторону и обуславливающее вальгусное положение нижней конечности у новорожденных [4, 7]. Результаты нашей работы согласуются с данными Maeseneer и Roy Van (2000), выявивших по данным магнитно-резонансных и сонографических исследований тот факт, что удерживатели надколенника представляют собой двухслойную конструкцию, состоящую из суперфасциального и глубокого слоев связок коленного сустава [14].

Заключение. Таким образом, к моменту рождения человека надколен-

ник, производные сухожилия четырехглавой мышцы бедра: связка надколенника, медиальная и латеральная поддерживающие связки представляют собой единый морфологический комплекс коленного сустава. Между поверхностным и глубоким слоями связок надколенника имеются солитарные пучки коллагеновых волокон, переходящие из одного слоя в другой, обеспечивающие с одной стороны прочность, с другой – синхронность их функций связок. Коллагеновые волокна медиальной поддерживающей связки, прикрепляющиеся к краю надколенника у плода человека, имеют меньшую степень извилистости, чем латеральной поддерживающей связки, что свидетельствует о наличии большей нагрузки на медиальный мыщелок большеберцовой кости уже в пренатальном периоде развития.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Imanova VR, Vagapova VSh. Osobennosti razvitiya nadkolennika u plodov. *Morfologiya*. 2006;129(4):56. In Russian
2. Voronov AV, Shpakov ASH. Biomekhanicheskie osobennosti funktsionirovaniya kolennogo sustava. *Mediko-biologicheskie problemy sporta*. M.: FiS, 2017. – 24s. In Russian
3. Akhmetdinova EKh, Vagapova V. Fibroarkhitektonika mest fiksatsii svyazok nadkolennika u plodov i novorozhdennykh detey. *Meditsinsky vestnik Bashkortostana*. 2015;10 (1):65-68. In Russian
4. Bobrik II, Minakov II. Atlas anatomii novorozhdenmogo. Kiev: Zdorov'e, 1990. – 168c. In Russian
5. Vagapova VSh, Rybalko DYU, Samokhodova OV. Gistotopografiya i prochnostnye svoystva meniskov kolennogo sustava cheloveka. *Meditsinsky vestnik Bashkortostana*. 2007;2(3-4):96-100. In Russian
6. Vagapova V., Rybalko DYU. Funktsional'naya morfologiya elementov kolennogo sustava. Ufa: Gilem - Bashkirskaia entsiklopediya, 2015. – 182s. In Russian
7. Gafarov KhZ. Mekhanizmy torsii pri razviti segmentov nizhnikh konechnostey, Ortopediya i travmatologiya i protezirovanie. 1981;9:5-6. In Russian
8. Dil'mukhametova LM, Borzilova OKh. Stroenie perekhodnoy zony sinovial'noy membrany kolennogo sustava u plodov, detey i podrostkov. *Morfologiya*. 2016;149(3):76. In Russian
9. Rybalko DYU, Vagapova VSh, Samokhodova OV. Mikroskopicheskoe stroenie meniskov kolennogo sustava cheloveka v postnatal'nom ontogeneze. *Uchenye zapiski SPbGIMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2011;18(20):134-135. In Russian
10. Andrich J. The biomechanics of patella-femoral stability. *J Knee Surg*. 2004;17(1):35-39
11. Kiselevskiy YuM, Ivantsov AV. Strukturno-funktsional'nye osobennosti kolennogo sustava. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2008;(1):109. In Russian
12. Strizhkov AE, Vagapova VSh. Matematicheskaya model' dlya opredeleniya vozrasta ploda po temno-pyatnochnoy i temno-kopchikovoy dlinam. *Vestnik nauchnykh issledovaniy*. 1995;(5):1-10. In Russian
13. Imanova VR, Pochueva NN, Rybalko DYU, Minigazimov RS. Tsitoarkhitektonika nadkolennika u plodov. *Morfologiya*. 2019;(2):134. In Russian
14. Maeseneer MJ, Roy Van F. Three layers of the medial capsular and supporting structures of the knee MR imaging-anatomic correlation. *Radiographics*. 2000;20(Special No):583-589

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иманова Вилена Раисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; e-mail: v.r.imanova@mail.ru

The authors declare that they have no any conflicts of interests in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vilena R. Imanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; e-mail: v.r.imanova@mail.ru

Вагапова Василия Шарифьяновна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; **e-mail: anatombsmu@bashgmu.ru**

Рыбалко Дмитрий Юрьевич, доцент, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; **e-mail: rybalko_dy@mail.ru**

Меньшикова Зульфия Фаиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; **e-mail: vagapova.z77@mail.ru**

Почуева Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии человека, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; **e-mail: pochueva1975@bk.ru**

Vasilya Sh. Vagapova, Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; **e-mail: anatombsmu@bashgmu.ru**

Dmitry Yu. Rybalko, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; **e-mail: rybalko_dy@mail.ru**

Zul'phiya F. Men'shikova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy and Nursing with Patient Care, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; **e-mail: vagapova.z77@mail.ru**

Natal'ya N. Pochueva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; **e-mail: pochueva1975@bk.ru**

ПОЛОВАЯ, ВОЗРАСТНАЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ АНАТОМИИ ГУБ РТА ЧЕЛОВЕКА

^{1,2}Николенко В.Н., ¹Полякова О.Л., ¹Секирина Е.А., ^{1,2}Жарикова Т.С.

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова,

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Для цитирования:

Николенко В.Н., Полякова О.Л., Секирина Е.А., Жарикова Т.С. Половая, возрастная и этническая изменчивость анатомии губ рта человека. Морфологические ведомости. 2023;31(4):819. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).819](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).819)

Резюме. Вариантная анатомия губ рта и разнообразие их морфо- и геометрических характеристик, особенностей кровоснабжения, полового диморфизма, а также индивидуальных, типологических, этнических и возрастных характеристик играют важную роль при планировании хирургических и косметологических вмешательств и процедур, обеспечивая персонализированный подход при выборе тактики лечения. Цель исследования – провести анализ литературных источников о морфометрических показателях размеров и формы губ рта человека в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности. Материалы и методы исследования – информационные базы данных, научные статьи, обзоры, монографии, размещенные в свободном доступе и имеющиеся в фондах научных медицинских библиотек по соответствующим ключевым словам. В результате анализа установлено, что разнообразие этнических особенностей параметров лица требует стандартизации характерной для определенной группы людей типичной формы губ с учетом других анатомических параметров. Окончательные черты лица у взрослых мужчин и женщин формируются после полового созревания. У мужчин более выражено уменьшение относительной высоты красной каймы нижней губы рта, угол выступа нижней губы у них значительно больше. Помимо половой и этнической изменчивости, изменение морфологических особенностей губ является одной из наиболее значимых характеристик старения лица. Процедуры увеличения их объема чаще выполняются у молодых пациентов, а процедуры контурной пластики чаще у пациентов пожилого возраста. Однако у пластических хирургов и косметологов отсутствуют стандарты или диапазоны «параметров красоты», свойственных для людей с различными формами лица. Сделано заключение о том, что не изучена изменчивость топографо-анатомических взаимоотношений сосудов и нервов при различных типах строения и формы губ рта, а также корреляции морфометрических параметров губ с характеристиками других анатомических образований лица. Исследования в этом направлении будут важны не только в косметологии, но и для идентификации лиц при судебно-медицинской экспертизе.

Ключевые слова: лицо человека, анатомия рта, губы, возраст, пол, этнические особенности

Статья поступила в редакцию 18 августа 2023

Статья принята к публикации 31 марта 2024

SEX, AGE AND ETHNIC VARIABILITY OF HUMAN ORAL LIPS ANATOMY

^{1,2}Nikolenko VN, ¹Polyakova OL, ¹Sekirina EA, ^{1,2}Zharikova TS

¹Sechenov First Moscow State Medical University, ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation,
e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

For the citation:

Nikolenko VN, Polyakova OL, Sekirina EA, Zharikova TS. Sex, age and ethnic variability of human oral lips anatomy. Morphologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):819. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).819](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).819)

Summary. Variant anatomy of the lips of the mouth and the diversity of their morphometric characteristics, blood supply characteristics, sexual dimorphism, as well as individual, typological, ethnic and age characteristics play an important role in planning surgical and cosmetic interventions and procedures, providing a personalized approach when choosing treatment tactics. The purpose of this review is the analyze of literature sources on morphometric indicators of the size and shape of the lips of a person's mouth depending on gender, age and ethnicity. Materials and methods of research are information databases, scientific articles, reviews, monographs posted in the public domain and available in the collections of scientific medical libraries using the relevant keywords. As a result of the analysis, it was established that the diversity of ethnic features of facial parameters requires standardization of the typical lip shape characteristic of a certain group of people, taking into account other anatomical parameters. The final facial features of adult men and women develop after puberty. In men, the decrease in the relative height of the red border of the lower lip of the mouth is more pronounced, and the angle of protrusion of the lower lip is much greater. In addition to gender and ethnic variability, changes in the morphological features of the lips are one of the most significant characteristics of facial aging. Volume augmentation procedures are performed more often in younger patients, while contouring procedures are performed more often in older patients. However, plastic surgeons and cosmetologists do not have standards or ranges of “beauty parameters” that are typical for people with different face shapes. It was concluded that the variability of the topographic-anatomical relationships of blood vessels and nerves has not been studied for different types of structure and shape of the lips of the mouth, as well as the correlation of the morphometric parameters of the lips with the characteristics of other anatomical formations of the face. Research in this direction will be important not only in cosmetology, but also for identifying individuals during forensic medical examination.

Keywords: human face, mouth anatomy, lips, sex, age, ethnic features

Article received 18 August 2023

Article accepted 31 March 2024

Введение. В связи с высокой частотой поражения тканей лица вследствие травм, ожогов, различных новообразований, а также – с возросшим интересом к различным аспектам персонализированной медицины, реконструктивной, челюстно-лицевой хирургии и косметологии, исследования, связанные с изучением индивидуальных и типологических особенностей тканей лица представляются особенно актуальными. Результаты многочисленных исследований отражают половой диморфизм, возрастные изменения и геометрические особенности различных областей лица, в том числе – губ и тканей нижней трети лица у людей различной этнической принадлежности [1-4].

Губы рта (*labia oris*; греч. - *chelos*) развиваются из челюстных отростков. Ротовое отверстие у позвоночных располагается в передней части головы. Оно ограничено кожными складками или губами, которые обычно неподвижны. При этом губы млекопитающих имеют свои особенности, губы мясистые и подвижные за счет сильно развитой мускулатуры, между губами и зубами развивается полость преддверия рта. Развитие преддверия ротовой полости позволило животным повысить функциональность ротового аппарата для удержания корма, пережевывания, защиты и нападения на жертву. В толще губы заложены пучки мимических мышц, благодаря которым возможно участие не только в акте захватывания и обработки пищи, но и в артикуляции и мимике [5-6].

Кровоснабжение губ осуществляется ветвями лицевой артерии – артериями верхней и нижней губ. В некоторых случаях подглазничные и боковые носовые артерии также отходят в направлении верхней губы (рис. 1) [7]. Автором губы были разделены на четыре части для анализа расположения артерий в области губ: подкожную, внутримышечную, а также слизистую оболочку (с ороговевающим и неороговевающим эпителием). Красная линия показывает пример большинства распределений, а розовая линия – пример второго по частоте. Губные артерии располагались во влажном слое слизистой оболочки в большинстве контрольных точек как на верхней, так и на нижней губе.

Во втором, наиболее распространенном случае, верхняя губная артерия (SLA) находилась во внутримышечном слое, а нижняя губная артерия (ILA) обычно наблюдалась на стыке зон ороговевающего и неороговевающего эпителиев [7].

Закономерности васкуляризации этой области позволяют выделить шесть звеньев в кровоснабжении губ. Кожа губ кровоснабжается подкожной сосудистой сетью, образованной поверхностными восходящими ветвями верхней и нижней губных артерий. Слизистая оболочка получает кровь из подслизистой сосудистой сети, образованной глубокими восходящими ветвями верхней губной артерии и губными ветвями подглазничной артерии. Мышцы кровоснабжаются небольшими вертикально расположенными ветвями, отходящими от подкожной и подслизистой сосудистых сетей [8-9, 6]. Отток венозной крови происходит по соименным венам в *v. jugularis interna* [10].

Cotofana и соавт. (2020) провели ультразвуковое исследование и трехмерное сканирование поверхности губ у 41 добровольца, не участвовавших в эстетических процедурах [11]. Результаты показали, что наиболее частое расположение верхней и нижней губных артерий находилось в подслизистой плоскости (т.е. между круговой мышцей и слизистой оболочкой полости рта), наблюдалось в 58,5% случаев, за которым следовали внутримышечные (36,2%) и подкожное расположение (5,3%) без статистически значимой половой разницы. В нижней губе артерия, как правило, была немного более поверхностной по сравнению с верхней губой (подслизистая, внутримышечная, подкожная): 56,9%, 35,8%, 7,3% против 60,2%, 36,6%, 3,3%, соответственно, что было подтверждено выполненными измерениями их глубины. Глубина верхней губной артерии в верхней губе составила $5,6 \pm 1,3$ мм, тогда как глубина нижней губной артерии составляла $5,2 \pm 1,4$ мм. Однако было выявлено, что глубина артерии независимо от того, является ли она верхней или нижней губной значительно увеличивалась с увеличением индекса массы тела ($p=0,036$) и признаком мужского пола ($p=0,023$). При оценке хода артерий в красной кайме бы-

ло обнаружено, что на верхней губе верхняя губная артерия чаще располагалась в пределах красной губы (83% против 18,7%) со средним расстоянием, измеренным во фронтальной плоскости $2,2 \pm 1,5$ мм от алой каймы (без половых различий). На нижней губе нижняя губная артерия также чаще располагалась в пределах красной губы (86,2% против 13,8%) со средним расстоянием, измеренным во фронтальной плоскости $2,0 \pm 2,0$ мм от границы красной губы (без половых различий). Следует отметить, что по средней линии как верхней, так и нижней губы во всех случаях (100%) была обнаружена артерия, проходящая внутри красной каймы губы. Верхняя губная артерия имела значительно больший средний диаметр по сравнению с нижней губной артерией ($0,86 \pm 0,20$ мм против $0,81 \pm 0,16$ мм; $p=0,021$) [11].

Чувствительная иннервация губ обеспечивается ветвями тройничного нерва: верхние губные ветви (rr. labiales superiores) подглазничного нерва (верхнечелюстной нерв из второй ветви тройничного нерва) и щечный нерв (n. buccalis) – ветвь нижнечелюстного нерва (n. mandibularis) из третьей ветви тройничного нерва, иннервируют верхнюю губу. Нижние губные ветви (rr. labiales inferiores) отходят от подбородочного нерва (n. mentalis), ветви нижнего альвеолярного нерва (n. alveolaris inferior) – от нижнечелюстного нерва – ветви тройничного нерва и иннервируют кожу и слизистую нижней губы, а также переднюю поверхность десен [12-14]. Двигательная иннервация губ обеспечивается щечными ветвями и краевой ветвью нижней челюсти околушного сплетения (лицевой нерв). Отток лимфы от губ осуществляется в nodi lymphatici submandibulares [7].

Цель исследования – провести анализ литературных источников о морфометрических показателях размеров и формы губ рта человека в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности.

Материалы и методы исследования: информационные базы данных, научные статьи, обзоры, монографии, размещенные в свободном доступе и име-

ющиеся в фондах научных медицинских библиотек. Ключевыми словами поиска явились на русском языке: лицо человека, анатомия рта, губы, возраст, пол, этнические особенности; на английском языке: human face, mouth anatomy, lips, sex, age, ethnic features.

Результаты исследования и обсуждение. До 1971 года основными методами исследования морфологии губ были двухмерные инструменты визуализации, такие как анализ фотоизображений и рентгеновский кефалометрический анализ. Однако методы 2D-визуализации не могут идентифицировать изгибы и рельеф поверхности, а также выступ и углубление губ [1]. Несмотря на то, что компьютерная и магнитно-резонансная томографии позволяют легко получить 3D-данные о тканевых структурах губ, более точные показатели дают системы 3D-визуализации поверхности, способные захватывать 3D-изображения, включая информацию о физиологических свойствах, в частности, тканевых структурах.

В работе Chong и соавт. участники исследования были разделены на четыре возрастные группы с интервалом в 10 лет [15]. Установлено, что высота верхней губы увеличивалась с возрастом ($p=0,002$) из-за удлинения кожного покрова верхней губы ($p<0,001$), в то время как верхний вермилион (красная кайма губ) значительно уменьшался с возрастом ($p<0,001$). Аналогичные возрастные изменения наблюдались и в нижней губе. Увеличение толщины нижней губы наряду с истончением нижнего вермилиона привело к увеличению высоты нижней губы, хотя и не было статистически значимым ($p=0,115$). Изменения отчетливо проявлялись в том, что верхняя губа с возрастом постепенно уплощалась [15].

Была измерена площадь поверхности верхней и нижней губы. Этот показатель среди женщин в возрасте до 20 лет составил $478,44$ мм² и $467,51$ мм², соответственно. В возрастной группе старше 50 лет эти цифры снизились до $399,37$ мм² и $381,77$ мм², соответственно ($p<0,001$). Значительное уменьшение площади поверхности губ, связанное с возрастом, косвенно свидетельствовало о потере объема, из-за

чего губы выглядели сморщенными. Межгрупповое сравнение показало, что возрастные изменения по большинству антропометрических переменных были незначительными между возрастными группами до 20 и до 30 лет, а также между группами до 30 и до 40 лет и стали более значительным между группами до 40 и до 50 лет, что указывает на активные темпы старения губ у китайских женщин после 40 лет (рис. 2) [15-16].

Kesterke и соавт. [17] провели исследование на 1555 людях, предварительно обследованных на черепно-лицевые заболевания в возрасте от 3 до 25 лет. В каждой возрастной группе половые различия были проверены для 29 традиционных антропометрических измерений мягких тканей, собранных с помощью 3D-сканирования лица с целью определения полового диморфизма мягких тканей лица. Исследование показало, что окончательные черты лица взрослых мужчин и женщин формируются после полового созревания. Кроме того, уменьшение относительной высоты красной каймы нижней губы было более выраженным у мужчин. Также отмечено, что угол выступа нижней губы был значительно больше у обследуемых мужского пола ($p < 0,05$). Согласно данным Weinberg и соавт. [18], повышенное пренатальное воздействие андрогенов может быть связано с более мужественным фенотипом лица, что, как следствие, выражается в наличии характерных для мужчин морфологических особенностей губ [1].

Wong и соавт. [19] измерили губы 197 мужчин и женщин европейцев, китайцев и корейцев с использованием технологии 3D-визуализации поверхности. В ходе исследования было обнаружено, что у женщин-европейцев верхние губы тоньше, а китайки имели более изогнутые формы губ, что соответствовало распространенному образу восточных людей. При оценке естественных изгибов губ было отмечено, что китайки имели самое высокое общее среднее количество последних (1,83), в то время как европейские женщины имели самое низкое их число (1,65). И наоборот, у мужчин-европейцев отмечается самый высокий общий сред-

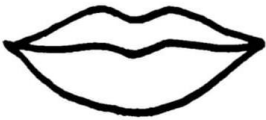
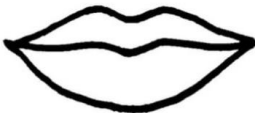
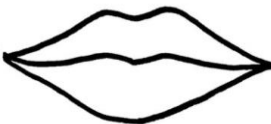
ний показатель кривизны (1,77), а у китайцев - наименьший (1,39). Показатели корейцев занимали промежуточное положение между таковыми у китайцев и европейцев, как в женской (1,74), так и в мужской (1,65) группах [19]. Полученные данные о половых отличиях формы губ у людей различной этнической принадлежности представлены в табл. 1. Показатель ширины рта также имеет различные значения в зависимости от этнической принадлежности: ширина рта значительно больше у венгров и имеет наименьшее значение среди всех этнических групп, включенных в исследование у представителей Вьетнама [19].

Помимо полового диморфизма и этнических различий, изменение морфологических особенностей губ является одной из наиболее значимых характеристик старения лица [1]. Различные исследования позволили получить внушительную базу данных с различными характеристиками губ у представителей разных этнических и возрастных групп. Стереофотограмметрический анализ морфологии губ у молодого и взрослого населения Ближнего Востока также показал различия вышеуказанных характеристик губ [1]. Следующие параметры имели большие значения у мужчин, нежели чем у женщин: ширина рта, средняя высота верхней губы, средняя высота верхней кожной части губы, верхняя высота боковой части губы, нижнее расстояние поверхности вермилиона и площадь вермилиона ($p < 0,05$) [3-4]. У мужчин верхняя губа имеет заметно большую высоту от основания носа до верхней границы вермилиона, чем у женщин.

В косметологии субназальная непрямая подтяжка губ позволяет укоротить эту высоту для феминизации нижней трети лица, создавая более эстетически приятную верхнюю губу (рис. 3) [20]. По данным Dolci и соавт. [21-22], размеры губ граждан Судана арабского происхождения значительно увеличиваются в постнатальном периоде онтогенеза человека. Линейные расстояния, площади и объемы в около-губной области изменяются в детстве и подростковом возрасте. В частности,

Таблица 1

Половые отличия формы губ у людей различной этнической принадлежности по Wong и соавт. (2010), [19]

Этническая группа	Женщины	Мужчины
Китайцы	Самое высокое количество изгибов 	Самый низкий показатель кривизны 
Европейцы Верхняя губа тоньше	Самое низкое количество изгибов 	Самый высокий показатель кривизны 
Корейцы Средние показатели между европейцами и китайцами		
Венгры Более широкий рот		
Вьетнамцы Более узкий рот		
Суданцы Все показатели ширины и высоты наибольшие		

размеры губного вермилиона подвергаются почти постоянному увеличению. Их оценка может помочь в дифференциации различных возрастных групп. Напротив, отношение высоты рта к ширине, а также ширина фильтрума меняются во времени с практически незначительными различиями и их можно использовать в том случае, когда требуется относительно постоянный их параметр, например, для распо-

знавания личности [22]. Корреляции между размерами рта и носа с возрастом не выявлено [23]. Эстетические вмешательства становятся все более популярными, и особый интерес представляют процедуры увеличения губ с использованием наполнителей мягких тканей

Процедуры по увеличению губ могут быть разделены в зависимости от желаемого результата на контурную пласти-

ку и увеличение объема. Как правило, процедуры контурной пластики чаще выполняются у более молодых пациентов, тогда как процедуры контурной пластики и увеличения объема чаще выполняются у пациентов пожилого возраста. Процедуры контурной пластики губ включают в себя размещение наполнителей мягких тканей вдоль красной каймы, поверхностно к круговой мышце в подкожном пространстве. Исследования показали, что это пространство безопаснее использовать во избежание инъекции губных артерий, рас-

положенных глубже в подслизистой области.

Chong и соавт. (2020) в своем исследовании показали, что в 58,3% всех выполненных инъекций, независимо от используемого инжектора (игла/канюля) и независимо от плоскости введения (подслизистая, внутримышечная, подкожная), материал располагался в непосредственной близости от верхней или нижней губной артерии [15]. Это указывает на высокий риск развития сосудистых осложнений, включая необратимую слепоту [24-25].

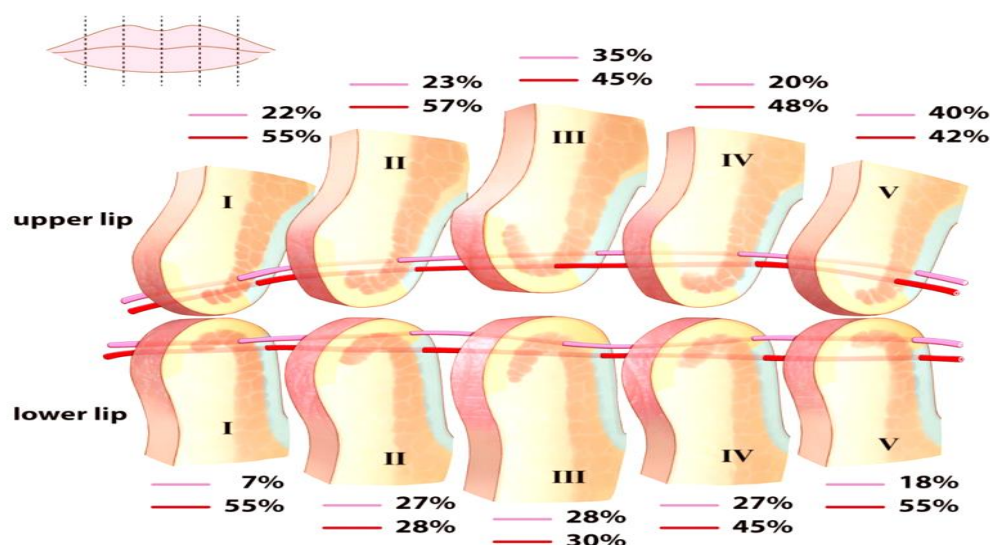


Рис. 1. Частота различных вариантов расположения в слоях губ рта верхней (SLA) и нижней (ILA) губных артерий по Kyu-Lim Lee et al. (2020) [7]

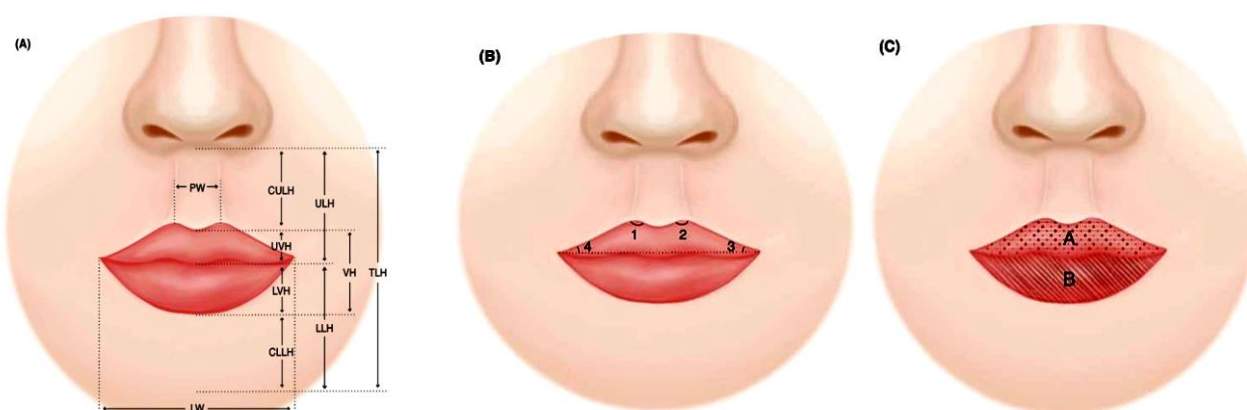


Рис. 2. Схема измерений морфометрических параметров губ (А), значений углов (В) и площади поверхностей (С) верхней и нижней губы по Chong et al. (2020) [15]. Обозначения: CULH – высота кожной части верхней губы, ULH – высота верхней губы, PW – ширина филтрума, UVH – высота верхнего вермилона, LVH – высота нижнего вермилона, VH – общая высота вермилионов, TLH – общая высота области губ, LLH – высота нижней губы, LW – ширина губ

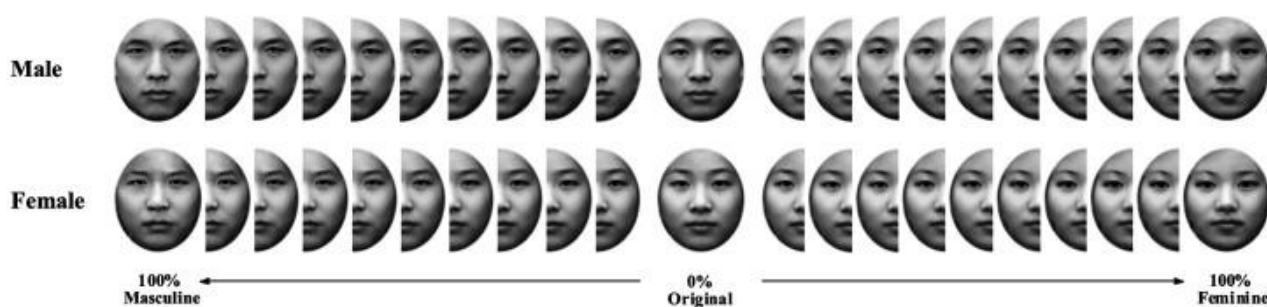


Рис. 3. Феминизация нижней трети лица по Salibian et al. (2019) [20]

Проведенные ранее исследования подтвердили вариабельность расположения губных артерий внутри губ, описывая подслизистую плоскость между круговой мышцей и слизистой оболочкой полости рта как наиболее частую плоскость расположения как верхней, так и нижней губных артерий (диапазон, 42-86%); затем следуют внутримышечная (диапазон 7-45%) и подкожные плоскости (диапазон 0-5%) [20, 26]. Показано, что подкожная плоскость (поверхностная плоскость губ) является более безопасной зоной для введения филеров для губ, поскольку артерия чаще всего расположена глубоко в этой плоскости.

Другой клинически важной информацией о расположении губных артерий является пространственное соотношение между ними и красной каймой, которая представляет собой границу между красной губой и кожной частью губы и часто используется для процедур контурирования и коррекции формы губ. На сегодняшний день отсутствует доступная информация о расположении губных артерий по отношению к красной кайме у европейского населения [23, 26-29].

Исследования, в которых обследовались лица до 7-го десятилетия жизни, показали значительное увеличение размеров лица и изменения в губах и ротовой полости в течение всей жизни [1]. Возрастные вариации анатомии верхней губы, о которых сообщили Zhu и соавт. в своей статье [30], были хорошо сопоставимы с современными данными, проанализированными в указанной выше статье [1]. Общая высота вермилiona при обследовании ими женщин хорошо согласуется с данными, собранными по результатам исследований с аналогичной возрастной

градацией [31]. Трехмерные данные, собранные с помощью цифровой непрямой антропометрии, были представлены Sawyer и соавт. для взрослых европейцев в возрасте 21-49 лет [3]. С возрастом соотношение высоты вермилiona уменьшается, что хорошо согласуется с прогрессирующим ухудшением эстетических качеств губ [31], однако высота губ увеличивается из-за увеличения кожного покрова [15]. Женщины пожилого возраста сохраняли большее значение этого коэффициента (то есть значения, близкие к тем, которые встречаются у молодых людей) дольше, чем мужчины этой возрастной группы [32]. Значительное уменьшение площади поверхности губ, связанное с возрастом, косвенно свидетельствовало о потере объема, из-за чего губы выглядели сморщенными [15]. Все параметры губ (расстояния, области и объемы) были больше у мужчин, чем у женщин [3-4, 20].

Заключение. Таким образом, анатомическое строение губ, а также многообразие половых, возрастных и этнических характеристик имеют свои закономерности, которые необходимо знать широкому кругу специалистов: челюстно-лицевым и пластическим хирургам, выполняющим оперативные вмешательства и реконструктивные операции в области средней и нижней трети лица, стоматологам - при проведении местной анестезии, косметологам - при проведении различных, в том числе инъекционных, косметологических процедур и планирования использования других инвазивных методик.

Кроме того, в настоящее время отсутствуют эталоны красоты, то есть собственные для различных этнических групп или людей с конкретными типами лица параметры, поэтому пациенты на

приеме у косметолога или пластического хирурга зачастую самостоятельно выбирают объем вмешательства и планируемый результат, не понимая, подходит ли он им при их индивидуальных, возрастных и этнических параметрах выбранная форма губ.

В результате анализа литературы выявлено, что не изучена изменчивость топографо-анатомических взаимоотношений сосудов и нервов при различных типах губ, а также корреляции морфометрических параметров губ с характеристиками других анатомических образований лица (например, глазной щелью, веками). Таким образом, в целом на данный момент времени для каждого конкретного

пациента нет эталона результатов процедуры или операции для компьютерной визуализации на лице при планировании вмешательства на основе индивидуальных характеристик. Перечисленные вопросы требуют дальнейших исследований, результаты которых позволят создать эталоны морфометрических характеристик лица с учетом возрастных особенностей, половой и этнической принадлежности и персонализированно планировать и проводить косметологические или хирургические вмешательства. Результаты также будут важны для процесса идентификации лиц во время судебно-медицинской экспертизы.

Литература References

1. Caix P. Anatomie de la région labiale. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2002;47(5):332–345. [https://doi.org/10.1016/s0294-1260\(02\)00143-7](https://doi.org/10.1016/s0294-1260(02)00143-7)
2. Paek SJ, Yoo JY, Lee JW et al. Changes of lip morphology following mandibular setback surgery using 3D cone-beam computed tomography images. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016;38(1):38. <https://doi.org/10.1186/s40902-016-0082-0>
3. Sawyer AR, See M, & Nduka C. 3D Stereophotogrammetry Quantitative Lip Analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2008;33(4):497–504. <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9191-1>
4. Sforza C, Grandi G, Binelli M, et al. Age- and sex-related changes in three-dimensional lip morphology. *Forensic Science International*. 2010;200(1-3):182.e1–182.e7. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.0>
5. Burian F. Atlas plasticheskoy khirurgii. Per. s cheshsk. – Praga-M., 1967. – 286s. In Russian
6. Kudrin IS. Anatomiya organov polosti rta. – M., 1968. – 62s. In Russian
7. Kyu-Lim Lee, Hyung-Jin Lee, Kwan-Hyun Youn, Hee-Jin Kim. Positional relationship of superior and inferior labial artery by ultrasonography im-age analysis for safe lip augmentation procedures. *Clin Anat*. 2020;33(2):158–164. <https://doi.org/10.1002/ca.23379>
8. Liya J, Ningbei Y, Yongqian W, et al. Three-dimensional visualization of blood supply of the upper lip using micro-CT and implications for plastic surgery. *Clin Anat*. 2021;34(2):191–198. <https://doi.org/10.1002/ca.23606>
9. Samizadeh S, Pirayesh A, Bertossi D. Anatomical Variations in the Course of Labial Arteries: A Literature Review. *Aesthet Surg J*. 2019;39(11):1225–1235. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy235>
10. Cotojana S, Steinke H, Schlattau A, et al. The Anatomy of the Facial Vein: Implications for Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Procedures. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(6):1346–1353. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003382>
11. Cotojana S, Alfertshofer M, Schenck TL, et al. Anatomy of the Superior and Inferior Labial Arteries Revised: An Ultrasound Investigation and Im-plication for Lip Volumization. *Aesthet Surg J*. 2020;40(12):1327–1335. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa137>
12. Bathla G, Hegde AN. The trigeminal nerve: an illustrated review of its imaging anatomy and pathology. *Clin Radiol*. 2013;68(2):203–213. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.05.019>
13. Biau J, Dunet V, Lapeyre M, Simon C, et al. Practical clinical guidelines for contouring the trigeminal nerve (V) and its branches in head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 2019;131:192–201. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.020>
14. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49(2):273–284. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.10.002>
15. Chong Y, Dong R, Liu X, Wang X, et al. Stereophotogrammetry to reveal age-related changes of labial morphology among Chinese women aging from 20 to 60. *Skin Research and Technology*. 2020;27(1):41–48. <https://doi.org/10.1111/srt.12906>
16. Raschke GF, Rieger UM, Bader RD, et al. Perioral aging - an anthropometric appraisal. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(5):e312–317. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.10.012>
17. Kesterke MJ, Raffensperger ZD, Heike CL et al. Using the 3D Facial Norms Database to investigate craniofacial sexual dimorphism in healthy children, adolescents, and adults. *Biol Sex Differ*. 2016;7(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0076-8>
18. Weinberg SM, Parsons TE, Raffensperger ZD et al. Prenatal sex hormones, digit ratio, and face shape in adult males. *Orthod Craniofac Res*. 2015;18(1):21–26. <https://doi.org/10.1111/ocr.12055>
19. Wong WW, Davis DG, Camp MC et al. Contribution of lip proportions to facial aesthetics in different ethnicities: A three dimensional analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(12):2032–2039. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.12.015>
20. Salibian AA, Bluebond-Langner R. Lip Lift. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(2):261–266. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.01.004>
21. Ayoub F, Saadeh M, Fayyad-Kazan H, Haddad R. Stereophotogrammetric analysis of labial morphology in a young adult Middle-Eastern population. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2018;47(2):273–279. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.001>
22. Dolci Elamin F, Gibelli DM, Barni L, et al. Age- and Sex-Related Changes in Labial Dimensions of Sudanese Youngs of Arab Descent: A Three-Dimensional Cross-Sectional Study. *Children*. 2021;8(7):574. <https://doi.org/10.3390/children8070574>
23. Ferrario VF, Sforza C, & Serrao GA. Three-Dimensional Quantitative Analysis of Lips in Normal Young Adults. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2000;37(1):48–54. https://doi.org/10.1597/1545-1569_2000_037_0048_atdqa0_2.3
24. Honigman R, Castle DJ. Aging and cosmetic enhancement. *Clin Interv Aging*. 2006;1(2):115–9. <https://doi.org/10.2147/cia.2006.1.2.115>

25. Patterson CN, Powell DG. Facial analysis in patient evaluation for physiologic and cosmetic surgery. *Laryngoscope*. 1974;84(6):1004-1019. <https://doi.org/10.1288/00005537-197406000-00015>
26. Rosati R, Codari M, Maffessanti F, et al. The labial aging process: a surface analysis-based three-dimensional evaluation. *Aesthetic Plast Surg*. 2014;38(1):236-241. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0227-9>
27. Si-Qiao Wu, Bai-Lin Pan, et al. Lip Morphology and Aesthetics: Study Review and Prospects in Plastic Surgery. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018;43(3):637-643. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1268-x>
28. Doll C, Nahles G, Voss JO, et al. Age-Related Changes of the Orolabial Region in Caucasian Women: An Anthropometric Analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(12):2497-2503. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.08.007>
29. Hilton S, Frank K, Alfertshofer M, Cotofana S. Clinical outcomes after lip injection procedures - Comparison of two hyaluronic acid gel fillers with different product properties. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):119-127. <https://doi.org/10.1111/jocd.15548>
30. Zhu LY, Meng T, Shi B, Deng DZ. Anthropometric study of the upper lip of 1500 healthy children in Chengdu, Western China. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 46. 2008:554-560
31. Le've'que JL, Goubanova E. Influence of age on the lips and perioral skin. *Dermatology*. 2004;208:307-313
32. Iblher N, Kloepper L, Penna V, et al. Changes in the aging upper lip - a photomorphometric and MRI-based study (on a quest to find the right rejuvenation approach). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61: 1170-1176

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николенько Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;
e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Полякова Ольга Леонтьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, Москва, Россия;
e-mail: polyakova.olga.00@mail.ru

Секирина Елизавета Алексеевна, студентка Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, Москва, Россия;
e-mail: lizasekirina@gmail.com

Жарикова Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;
e-mail: dr_zharikova@mail.ru

The authors declare that they have no any conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vladimir N. Nikolenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology of the Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Department of Normal and Topographical Anatomy of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Ol'ga L. Polyakova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
e-mail: polyakova.olga.00@mail.ru

Elizaveta A. Sekirina, Studentin of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
e-mail: lizasekirina@gmail.com

Tatyana S. Zharikova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of the Sechenov First Moscow State Medical University, Associate Professor of the Department of Normal and Topographical Anatomy of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
e-mail: dr_zharikova@mail.ru

ПРОФЕССОР ИВАН ВАСИЛЬЕВИЧ ГАЙВОРОНСКИЙ – К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Ничипорук Г.И.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nichiporuki120@mail.ru

Для цитирования:

Ничипорук Г.И. Профессор Иван Васильевич Гайворонский – к 70-летию со дня рождения. Морфологические ведомости. 2023;31(4):868. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).868](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).868)

Резюме. Юбилейная статья, посвященная 70-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, заведующего кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и кафедрой морфологии Санкт-Петербургского государственного университета Ивану Васильевичу Гайворонскому.

Ключевые слова: профессор И.В. Гайворонский, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, юбилей

Статья поступила в редакцию 10 января 2024
Статья принята к публикации 31 марта 2024

PROFESSOR IVAN GUYVORONSKY – TO 70 YEARS ANNIVERSARY Nichiporuk GI

Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: nichiporuki120@mail.ru

For the citation:

Nichiporuk GI. Professor Ivan Guyvoronsky – to 70 Years' Anniversary. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):868. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).868](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).868)

Summary. Anniversary article dedicated to the 70th Anniversary of Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation, Head of the Department of Normal Anatomy of the Kirov Military Medical Academy and Head of the Department of Morphology of the Saint-Petersburg State University Ivan Guyvoronsky.

Key words: Professor Ivan Gaivoronsky, Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, anniversary

Article received 10 January 2024
Article accepted 31 March 2024



Иван Васильевич Гайворонский родился в 1954 году в городе Кадиевка Ворошиловградской области. Он окончил фельдшерское отделение Старооскольского медицинского училища и работал в

должности заведующего фельдшерско-акушерским пунктом в с. Нежеголь Белгородской области. В этот период укрепилось его желание стать врачом, и он решил продолжить свое медицинское образование поступив в 1973 году в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова. В 1979 году с золотой медалью И.В. Гайворонский окончил факультет подготовки врачей для ракетных и сухопутных войск и поступил в адъюнктуру при кафедре нормальной анатомии. После ее завершения с 1982 года он проходил службу в должности преподавателя кафедры нормальной анатомии. 1983 год для него ознаменовался успешной защитой кандидатской диссертации на тему: «Развитие коллатералей и изменения микроциркуляторного русла в области шеи после одномоментной перевязки общих сонных и позвоночных артерий» в диссертационном совете при Киевском государственном медицинском институте. С 1988 по 2009 годы он возглавлял кафедру нормальной

анатомии академии в должности ее начальника.

В 1990 году Иван Васильевич успешно защищает докторскую диссертацию на тему: «Венозное и гемомикроциркуляторное русло органов брюшной полости в норме, при портальной гипертензии и после хирургической декомпрессии». В 1991 году ему присвоено ученое звание профессора. После увольнения с военной службы в 2009 году и по настоящее время он является заведующим кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, которой в общей сложности руководит более 35 лет.

В 1994 году ректор Санкт-Петербургского государственного университета академик Л.А. Вербицкая пригласила его возглавить кафедру морфологии вновь созданного медицинского факультета университета, которой он бессменно руководит 30 лет. С 2019 года он также стоит у руля кафедры нормальной анатомии, которая была впервые организована при медицинском институте НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Большое внимание профессор И.В. Гайворонский уделяет совершенствованию учебно-материальной базы и их оснащению современными натуральными анатомическими препаратами. Под его руководством совместно со специалистами фирмы «RED-FAB» активно разрабатываются и внедряются в учебный процесс наглядные учебные пособия, изготовленные с использованием цифровых 3D-технологий. Особую актуальность имеет использование в учебном процессе методологии дополненной реальности и VR-технологии, которая успешно разрабатывается при активном сотрудничестве с сотрудниками группы компаний «Омега». Они позволяют по-новому подавать образовательный контент, повышают мотивацию к обучению, повышая выживаемость знаний. И.В. Гайворонский является основоположником оригинальной методики преподавания клинической анатомии центральной нервной системы для врачей нейрохирургов, неврологов, рефлексотерапевтов, остеопатов и других специалистов.

В настоящее время особую актуальность имеют мастер-классы и кадавер-курсы, проводимые с использованием нативного анатомического материала. Пионером данного вида деятельности в РФ является профессор И.В. Гайворонский. Разработанные им циклы по эндоскопической хирургии органов малого таза женщины, эстетической гинекологии, пластической хирургии и ряд других предусматривают отработку мануальных навыков с применением современного 3-D и 4-D оборудования. Опыт проведения данного вида мероприятий показал большую заинтересованность врачей, а также получил восторженные отклики как от обучающихся, преподавателей-анатомов, так и специалистов различных клинических направлений.

Под руководством профессора И.В. Гайворонского проводится разработка различных аспектов таких научных направлений, как: коллатеральное кровообращение, исследования микроциркуляторного русла в норме, эксперименте и клинике, изучении индивидуальных и типологических особенностей организма человека, медицинской краниологии, прикладных анатомических проблем клинической медицины, разработки перспективных технологий изготовления и сохранения анатомических препаратов, истории анатомии и совершенствования учебного процесса.

Особенно велика заслуга профессора И.В. Гайворонского в создании технологии полимерного балъзамирования, коренным образом преобразующей совершенствование учебно-материальной базы и преподавание фундаментальных морфологических дисциплин. На кафедре нормальной анатомии академии 30 лет назад организована внештатная лаборатория полимерного балъзамирования. Результаты, полученные в ходе ее работы, были высоко оценены, на международных выставках «Архимед» они были удостоены 6-ти золотых и 2-х серебряных медалей. За высокие достижения в разработке данного научного направления в 2006 году он удостоен премии Правительства РФ в области образования.

Научные исследования школы профессора И.В. Гайворонского нашли свое отражение в диссертационных работах и научных публикациях его учеников: он является научным консультантом 11-ти докторских и научным руководителем 60-ти кандидатских диссертаций. Он сам является автором более 1500 научных работ, в том числе – 20 монографий, более 60 патентов на изобретения и полезные модели, 7 учебников (некоторые переизданы более 10 раз), более 40 учебных пособий по дисциплине «анатомия человека». Под его редакцией после значительного перерыва (последний выпуск состоялся в 1962 г.) переиздан легендарный учебник академика В.Н. Тонкова. Профессор И.В. Гайворонский в различное время являлся членом ряда диссертационных советов по присвоению ученых степеней по специальности «анатомия человека». В настоящее время он возглавляет диссертационный совет 07.2.002.02 по защите докторских и кандидатских диссертаций, созданный при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по научным специальностям: анатомия и антропология, патологическая анатомия и судебная медицина. Он регулярно выступает официальным оппонентом защищаемых диссертационных исследований, готовит доклады и сообщения для различного рода международных, всероссийских и регионарных научных съездов, конгрессов и симпозиумов.

Важным событием в жизни г. Санкт-Петербурга стала организованная профессором И.В. Гайворонским первая в России открытая научно-просветительская выставка «Тело человека. Мертвые учат живых», которая экспонировалась в течение 2009–2013 гг. Во время ее проведения прошла успешная апробация разработанной им инновационной технологии научно-просветительской работы по сохранению здорового образа жизни для широких масс населения, которая в 2013 г. была удостоена премии Правительства РФ в области образования.

Профессор И.В. Гайворонский является членом Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» и его учебно-методической комиссии по анатомии и

антропологии, членом Ученого совета Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, членом редакционной коллегии журналов «Морфологические ведомости», «Вестник Российской Военно-медицинской академии», «Журнала анатомии и гистопатологии», «Морфология», «Курский научно-практический вестник», «Вестник медицинского института РЕАВИЗ», «Саратовского научно-медицинского журнала», в которых публикуются его научные обзоры и общетеоретические и оригинальные научные статьи, имеющие особую актуальность и высокую цитируемость в научных изданиях и диссертационных исследованиях.

Многие годы большую работу Иван Васильевич проводит по линии Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России, являясь членом президиума и более 25 лет возглавляя его Санкт-Петербургское отделение. За последние 10 лет при его непосредственном участии под эгидой общества организован ряд Всероссийских научных конференций, а также различного рода научных мероприятий с международным участием. На заседаниях общества стало традиционным предварительное заслушивание научных работ перед их защитой в диссертационных советах, позволяющее молодым ученым оценить уровень выполненных ими работ и получить необходимые советы от опытных специалистов-морфологов.

За значительные научные достижения в области морфологии профессор И.В. Гайворонский удостоен медали Научно-медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России, золотой звезды Вернадского III степени, медали Н.И. Пирогова и диплома «За доблестный труд, верность профессии и бескорыстное служение медицине и вклад в развитие хирургии». И.В. Гайворонский награжден 11 медалями и двумя государственными наградами: Орденом Почета и медалью ордена за заслуги перед Отечеством II степени. За высокие показатели в научной и образовательной деятельности он удостоен почетных званий «Заслуженный дея-

тель науки Российской Федерации» и «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации»; он избран академиком Российской Военно-медицинской академии и Почетным доктором Военно-медицинской академии, академиком Международной академии интегративной антропологии, академиком Петровской академии наук и искусств.

Доктор медицинских наук профессор И.В. Гайворонский – высококвалифицированный специалист в области морфологии, внесший значительный вклад в медицинскую науку. Он обладает большой эрудицией, творческим складом ума. Его отличительными чертами являются исключительное трудолюбие, инициативность, принципиальность и настойчивость

Автор заявляет об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Ничипорук Геннадий Иванович, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, доцент кафедры морфологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: nichiporuki120@mail.ru

в сочетании с вежливостью и корректностью. Он обладает способностью воодушевить руководимый им коллектив на целеустремленное решение поставленных задач.

Коллектив кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии, президиум, правление и члены Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России, редакция журнала «Морфологические ведомости» от всей души поздравляют Ивана Васильевича Гайворонского со знаменательным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долголетия и дальнейших творческих успехов на благо отечественной морфологической науки и высшего медицинского образования!

The Author declares that he have no any conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Gennady I. Nichiporuk, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Anatomy of the Kirov Military Medical Academy and Associate Professor of the Department of Morphology of the Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;
e-mail: nichiporuki120@mail.ru