

# **РЕТИНОИДЫ**

Альманах

Выпуск 24

**Бабухинские чтения в Орле**

**5 – 7 июня 2006 г.**

Материалы 5-й Всероссийской конференции

**ЗАО “Ретиноиды”**

**Москва - 2006**

Альманах “Ретиноиды” – это неперiodическое тематическое издание, содержащее публикации об экспериментальных и клинических исследованиях отечественных лекарственных препаратов дерматотропного действия, материалы, отражающие жизнь ЗАО “Ретиноиды”, а также сведения об истории медицины в сфере фармакологии, физиологии, гистологии. Альманах адресован врачам-дерматологам, специалистам, занимающимся изучением фармакологических свойств витамина А и ретиноидов, аптечным работникам, а также студентам, аспирантам и преподавателям медицинских специальностей, гистологам. Настоящий выпуск содержит материалы пятой научной конференции «Бабухинские чтения в Орле» и предназначен, в основном, для гистологов и фармакологов.

Альманах финансирует и издает ЗАО “Ретиноиды”. Точка зрения авторов публикаций не обязательно отражает точку зрения издателя. Все авторские права принадлежат ЗАО “Ретиноиды”, без согласования с руководством которого не могут быть ни переведены на другие языки, ни депонированы, ни размножены любым из способов ни весь альманах, ни его отдельные работы, ни их фрагменты.

© – ЗАО “Ретиноиды”,  
фармацевтическое научно-производственное предприятие

**111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5. ЗАО "Ретиноиды"**  
тел./факс: (495) 234-61-18; 234-61-19;  
научно-технологический отдел: (495) 788-50-14

Е-mail: [retinoids@yandex.ru](mailto:retinoids@yandex.ru) , [orelscientist@fromru.com](mailto:orelscientist@fromru.com)  
Интернет: [www.retinoids.ru](http://www.retinoids.ru) , [www.orelscientist.fromru.com](http://www.orelscientist.fromru.com)



® **Закрытое акционерное общество  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ НАУЧНО – ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
"РЕТИНОИДЫ"**

Москва, ул. Плеханова, д.2, ЗАО "Ретиноиды"

**Почтовый адрес:** 111123, Москва, 123, а/я №52, ЗАО "Ретиноиды"



Администрация  
Научно-технологический отдел  
Отдел сбыта для России  
Отдел сбыта для г. Москвы и МО  
**Internet:** [www.retinoids.ru](http://www.retinoids.ru)  
**Internet:** [www.orelscientist.fromru.com](http://www.orelscientist.fromru.com)

тел: (495) **234-61-17**  
тел/факс: (495) **788-50-14**  
тел/факс: (495) **234-61-19**  
тел/факс: (495) **234-61-18**  
**E-mail:** [retinoids@yandex.ru](mailto:retinoids@yandex.ru),  
[science@retinoids.ru](mailto:science@retinoids.ru)  
**E-mail:** [orelscientist@fromru.com](mailto:orelscientist@fromru.com)

### ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ–ГИСТОЛОГИ!

Нами налажено массовое изготовление учебных гистологических препаратов. В настоящее время мы можем предложить Вам препараты, которые были одобрены участниками Всероссийской научной конференции «Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы» (Москва, октябрь 2003 г.) и Бабухинских чтений в Орле (июнь 2004, 2005 гг.). Эти препараты получили высокую оценку гистологов – участников Проблемной учебно-методической комиссии по гистологии, цитологии и эмбриологии МЗ РФ (июнь 2004 г.).

Наименование препарата	Наименование препарата
- Почка крысы. Окр.: г-э.	- Тимус щенка. Окр.: г-э.
- Яичник кошки. Окр.: г-э.	- Кубический эпителий канальцев почки кролика. Окр.: г-э.
- Селезенка крысы. Окр.: г-э.	- Лёгкое крысы. Окр.: г-э.
- Печень крысы. Коллоидный уголь в макрофагах. Окр.: г-э.	- Поджелудочная железа кошки. Окр.: г-э.
- Сальник крысы. Коллоидный уголь в макрофагах. Окр.: г-э.	- Сосудисто-нервный пучок. Окр.: г-э.
- Мочевой пузырь кошки. Окр.: г-э.	- Нелактирующая молочная железа. Окр.: г-э.
- Мышца как орган. Окр. по методу Ван – Гизон.	- Простата собаки. Окр.: г-э.
- Надпочечник кошки. Окр.: г-э.	- Яйцевод человека. Окр.: г-э.
- Трахея собаки. Окр.: г-э.	- Селезёнка кошки. Окр.: г-э.
- Кожа пальца человека. Окр.: г-э.	- Пуповина человека. Окр.: г-э.
- Роговица глаза собаки. Окр.: г-э.	- Плацента человека. Плодная часть. Окр.: г-э.
- Язык кролика. Окр.: г-э.	- Плацента человека. Мате-
- Семенник крысы. Окр.: г-э.	
- Эластическая хрящевая ткань. Надгортанник собаки. Окр.: г-э.	
- Эластическая хрящевая ткань.	

<p>Ушная раковина свиньи. Окр.: г-э.</p> <p>- Печень свиньи. Окр.: г-э.</p> <p>- Печень свиньи. Окр.: по методу Ван – Гизон.</p> <p>- Мазок крови человека. Окр. по Романовскому – Гимза.</p> <p>- Миокард свиньи. Окр.: г-э.</p> <p>- Сухожилие свиньи (продольный срез). Окр.: г-э.</p>	<p>ринская часть. Окр.: г-э.</p> <p>- Щитовидная железа собаки. Окр.: г-э.</p> <p>- Жёлтое тело. Яичник кошки. Окр.: г-э.</p> <p>- Тонкая кишка и поджелудочная железа крысы. Окр.: г-э.</p> <p>- Аорта кошки. Окр.: г-э.</p>
---	---

– Стоимость одного препарата с НДС без пересылки 70руб.80коп. Гарантийные письма направлять по адресу: 111123, Москва, 123, а/я № 52, ЗАО «Ретиноиды» или E-mail: [retinoids@yandex.ru](mailto:retinoids@yandex.ru).

Справки о препаратах можно получить по адресу: 302028, г. Орёл, ул. Октябрьская 25, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института Орловского государственного университета. Тел./факс: (4862) 43-07-09; E-mail: [orelhistret@orl.ru](mailto:orelhistret@orl.ru) или [orelscientist@fromru.com](mailto:orelscientist@fromru.com), а также в Москве по указанным выше адресам и телефонам.

Зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии МИ ОГУ проф.

**В.И.Ноздрин**

## ИСТОРИЯ

### АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ БАБУХИН\*

*Ю.И. Афанасьев*

*Бабухин – это талант, сила, свет и красота Московского университета*

*Г.А.Захарьин*

*Отменный русский исследователь*

*Э.Дюбуа-Реймон*

В мае 1991 года исполнилось 100 лет со дня смерти одного из основоположников отечественной гистологии и первой кафедры гистологии в Императорском московском университете, ученого-материалиста Александра Ивановича Бабухина. “Богато одаренный от природы, умный, быстро схватывающий мысли, обладающий творческим талантом, он мог стать по своим способностям одним из самых выдающихся ученых России и Европы в эпоху 60–70-х годов” – писал его ученик и преемник по кафедре в Императорском московском университете профессор И.Ф.Огнев. Этому, однако, помешало очень многое и прежде всего тяжелая психическая болезнь, периодически возобновлявшаяся и лишавшая Бабухина возможности что-либо делать и работать [У Бабухина в молодости была травма черепа – В.Н.].

Жизнь его была непродолжительна и драматична. Учеба в Орловской гимназии и Московском университете проходили в нужде и бытовых трудностях. В 1859 г. А.И.Бабухин с отличием окончил университет и был оставлен на кафедре физиологии и сравнительной анатомии. Как выпускник, окончивший университет на казенный счет, он должен был работать несколько лет практическим врачом. Поэтому работа на кафедре физиологии рассматривалась как добровольное занятие по подготовке диссертации без денежного вознаграждения за свою работу. Приходилось перебиваться случайными приработками. Поддержкой были и две денежные премии университета за работу на кафедре физиологии в качестве помощника профессора (150 и 550 руб. серебром).

Под руководством проф. П.П.Эйнбродта [и проф. Н.Б.Анке – В.Н.] он написал свои первые работы по физиологии – “Тетаническое сокращение сердца” (1860) и “Физиологическое действие аконитина и некоторых дру-

---

\* Статью, написанную, очевидно, в 1991 г. и найденную в архиве проф. Ю.И.Афанасьева, подготовил к печати В.И.Ноздрин, по тексту – В.Н.

гих ядов” а также докторскую диссертацию “Об отношении блуждающего нерва к сердцу”, написанную в течение 6-ти недель.

После окончания университета и написания диссертации Бабухин был направлен за счет университета на стажировку в ряд известных научных лабораторий Германии, Италии, Австрии, где прослушал курсы лекций, освоил новые методы исследования Мюллера, Келликера и других профессоров и выполнил гистолого-эмбриологическую работу о развитии сетчатки глаза (1863), привлекая после опубликования внимание к автору как в России, так и за рубежом. Благодаря исследованиям Бабухина вопрос о гистогенезе сетчатки был впервые разрешен в общих чертах. Однако вскоре появилась работа Лёве, в которой автор выразил несогласие с данными Бабухина. Поэтому позднее по поручению Бабухина было проведено специальное, более широкое исследование молодым и талантливым сотрудником И.Ф.Огневым, защитившим докторскую диссертацию на тему “Гистологическое развитие ретины” (1884), в которой был представлен обширный материал (млекопитающие, птицы, амфибии, рыбы), подтверждающие принципиальные выводы Бабухина о едином происхождении сетчатки позвоночных.

Авторитет А.И.Бабухина как гистолога был признан уже в конце 60-х начале 70-х гг., когда он был приглашен в качестве соавтора венским гистологом Штриккером для написания статьи о строении хрусталика и органа обоняния в “Руководстве о тканях человека и животных” (1871). В эти же годы Бабухин опубликовал работу “О тонком строении и происхождении осевых цилиндров нервных волокон”, предпринял успешную попытку исследовать электрические органы и проследить их иннервацию. Исследования этих своеобразных органов привело к личному знакомству Бабухина с берлинским физиологом Э.Дюбуа-Реймоном, развивавшим учение о нервном электричестве, которое как нельзя более подходило к пониманию гистофизиологии электрических органов. Мысль Э.Дюбуа-Реймона, что электрические токи служат основой жизненных процессов, укоренилась в воззрениях самого Бабухина. Есть основания полагать, что личность этого замечательного физиолога сыграла определенную роль в появлении некоторых взглядов Бабухина. В записках С.И.Огнева, посвященным страницам жизни своего отца и московской интеллигенции конца XIX века, упоминается о большом интересе Бабухина к философским речам Э.Дюбуа - Реймона.

Как материалист, поклонник разума и науки, Бабухин всячески старался протестовать против безнадежных формулировок ученого. Но кроме протеста были и другие пути. Один из них вёл к дальнейшему развитию идей Дюбуа -Реймона и приводил к идеалистическому мировоззрению и к витализму. Наконец, третий путь вёл к скептицизму, когда не хватает ярких веских возражений, человеческий ум склоняется к сомнению. И вот от

возражений, от протеста Бабухин пришел именно к скепсису. С годами скептицизм Бабухина постоянно нарастал. Это побуждало ученого к недоверию, казалось бы, прописным истинам учебников. Он стремился к личному общению с природой, к микроскопии изучаемых объектов, какой бы ценой они не доставались. Любопытно в этом отношении письмо Бабухина из Триеста, адресованное декану медицинского факультета, профессору А.И. Полунину... “Судите меня, как хотите, делайте со мной, что хотите – я не могу вернуться к сроку в Москву; два месяца просидел в Триесте, не разгибаясь над микроскопом, и просидел не бесполезно. Мне удалось изучить развитие электрических органов..., чего до сих пор не удавалось никому по трудности исследования и по неудобствам, с которыми сопряжено добывание материала, а между тем это изучение представляет интерес для гистологии, потому что вместе с вопросом о происхождении электрических органов решаются самые вопиющие гистологические вопросы, именно генетическое значение составных частей нервного волокна и тонкое строение нервных клеток, о котором возникло в последнее время столько предположений и споров. Кроме того, я проследил образование студенистой ткани, а вместе с тем, надеюсь, привёл к концу спор, который, как вам известно, длится до сих пор и предмет которого составляет происхождение волоконной соединительной ткани и изучение межклеточного вещества. Дальше я изучал образование хрящевой ткани у низших животных и нашёл способ делать ясно видимую и надолго сохранять без изменения нервную сеть, в которую оканчиваются нервы электрических органов. Этим я устраняю все сомнения относительно существования сети, которые происходили именно от того, что видеть её удалось до сих пор только Келликеру и Максиму Шульце, положительно выразившемуся, что она не может быть сохранена никакими до сих пор известными средствами. Все эти научные приобретения достались мне не даром. После двухмесячной напряженной работы среди разлагающейся рыбы я лишился возможности не только работать над мелкими вещами, но даже заниматься долго чтением; после какого-нибудь получаса такого занятия у меня темнеет в глазах и кружится голова”.

Современники Бабухина единодушно высоко ценили его лекторское мастерство и ораторское искусство. О содержании лекций можно судить по записям, сделанным студентами, и хранящимся в Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. На лекции и публичные выступления А.И. Бабухина приходили не только студенты младших курсов, но и врачи, профессора Московского университета.

Возглавив первую [одну из первых – В.Н.] в России кафедру гистологии, Бабухин с первых дней занялся оснащением её лучшими зарубежными микроскопами и другим необходимым оборудованием. В 1865 году Бабухин получил специальные средства для приобретения гистологического

оборудования за рубежом. Однако средств было недостаточно, и приходилось искать пути для преодоления финансовых трудностей университета. “Однажды, – пишет в своих воспоминаниях И.Ф.Огнев – Бабухину пришла мысль, что кафедре необходимо приобрести модель проводящих путей в спинном и головном мозге, построенную известным математиком Эби. Недолго думая, он это произвёл; на модель полностью пошла штатная сумма, и мы остались без копейки на текущие расходы. Кафедра гистологии получала даже по тому времени ничтожную сумму денег: 250 рублей. Об израсходовании денег мы написали в факультет, бумага попала затем в совет профессоров и здесь постановили дать нам вновь 250 рублей и в то же время сделать выговор Бабухину за недостаточно экономное использование денег. Ректор университета проф. Боголепов хорошо знал, что А.И. Бабухина нельзя заставить пойти выслушать выговор и решил пригласить меня... и принялся “распекать” за неправильное расходование денег... Явившись в лабораторию, я с невольным смехом рассказал всё Бабухину, который тоже смеялся. В сущности, ему было всё равно, единственно, что его интересовало – это вновь полученные деньги!”

Очень яркие и характерные черты из жизни А.И. Бабухина приводит в своих записках жена И.Ф.Огнева Софья Ивановна Огнева. “Бабухин – писала она, – представляет собой редкий и совсем особенный тип людей, которых теперь при резко изменившихся условиях жизни невозможно уже встретить... Бабухина никто из посторонних никогда не видел. Он жил на университетском дворе, рядом со своей лабораторией, и никто не видел, как он туда являлся, и подсмотреть это при всём желании было невозможно. У него был нанят годовой извозчик, зимой – он на санях, летом – карета, в которой он ездил к себе в лабораторию. Его выводили из подъезда его квартиры под руку, покрытого с головой толстым пледом. Когда он подъезжал к кабинету, служитель, ожидавший его на крыльце, высаживал его, вводил в комнату и только тогда снимал покрывало”. Не менее любопытны и другие штрихи к портрету и бытовым условиям, описанные С.И.Огневой со слов жены Бабухина – Павлы Павловны Белолипецкой. “Бабухин, только что сделанный экстраординарным профессором, пользовался казенной квартирой. У него была одна комната. Как-то раз к нему вечером зашла Павла Павловна, бывшая тогда его невестой. Не успела она войти к нему, в дверь раздался стук, и к Бабухину явился Григорий Антонович Захарьин. Бабухин успел шепнуть своей невесте: “Паша, спрячься за печку и ничем не выдавай своего присутствия”. Она в точности исполнила повеление своего жениха, спрятавшись между печкой и вешалкой с платьями, и целый вечер, пока сидел Захарьин, а сидел он долго, стояла, притаившись и дрожа от страха, как бы неловкое движение не выдало её, боясь кашлянуть, чихнуть, словом, когда удалился Захарьин, она вышла из своей засады, полумертвая от страха и усталости”.



А.И.Бабухин был крупным знатоком оптики и техники микроскопического исследования. Не было нового метода в области гистологии или усовершенствования, с которым бы он не познакомился лично. Из такого отношения к делу вытекало его глубокое знание микроскопа и тесные связи с лучшими оптиками. Э.Гартнак и К.Цейсс, в случае новых усовершенствований приборов, посылали ему их на просмотр. В 80-х гг. прошлого столетия фирмы Э.Гартнака и К.Цейсса выпускали микроскопы со штативом Бабухина, в котором предусмотрены фокусирующее устройство осветительного аппарата, сменная диафрагма конденсора и возможность откидывания конденсора в сторону, перемещение зеркала вверх и вниз, а также поворот под любым углом. Вращающийся и центрирующийся столик большого размера с эбонитовым покрытием пригоден для бактериологических исследований и др. Кроме того, можно было увеличить или уменьшить общую высоту штатива при использовании его с фотокамерой. Эта модель микроскопа была широко распространена в то время. Наряду с большим штативом по Бабухину был ещё “студенческий микроскоп по Бабухину”, несколько упрощенный и более доступный по цене (Каталог № 29 фирмы “Цейсс”, выпущенный в 1891 г.). [Судя по приведенному тексту, статья осталась неоконченной – В.Н.]

\*\*\*

## **О СТИПЕНДИИ им. БАБУХИНА**

*Т.А.Белусова*

Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва

В 1998 г. в Орле состоялось открытие долгожданного Медицинского института, и в феврале 1999 г. со студентами 1-го курса начались занятия по гистологии. Орел, будучи родиной великого русского гистолога А.И. Бабухина, своих гистологов в то время не имел. Две практически пустые комнаты и никакого оборудования. Начинать приходилось с нуля. Но при наличии огромного желания, энтузиазма, трудолюбия, определенных средств (за спиной В.И. Ноздрина стояло его детище – фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды») и друзей-коллег можно сделать очень многое. Кафедра оперялась невиданными темпами, а на неудобства начального периода никто не жаловался, их просто не замечали. Вначале Владимир Иванович сам и читал все лекции, и вел практические занятия, и вот уже через пару месяцев он поделился с нами, что на курсе есть юноша, который проявляет интерес к предмету, очень способен и, «как звездочка», светится на общем фоне. И это все при том, что тот первый легендарный курс, состоявший всего из 35-и человек, был по-

настоящему, объективно довольно сильным. Появилась мысль приобщить молодого человека к жизни кафедры, сделать его студентом-кружковцем, вырастить из него гистолога. Так в жизни кафедры и предприятия «Ретиноиды» появился Сережа Жучков. Через год таким же путем членом научного студенческого кружка на кафедре гистологии стал Женя Крутых. Работа в кружке была далека от формальностей. Ребята трудились на кафедре и на предприятии, проводили там все свободное время, включая большую часть каникул. Они читали, делали сообщения, осваивали методы приготовления гистологических препаратов, микроскопического и морфометрического исследования, участвовали в постановке экспериментов, ухаживали за животными, учились оформлять результаты исследований в виде публикаций, принимали участие во всех делах кафедры и сочетали все это с отличной учебой. Результаты не заставили себя ждать. В 2001 г. С. Жучков и в 2003 г. Е. Крутых стали лауреатами конкурса на «Лучшую работу студентов по естественным, техническим и гуманитарным наукам в ВУЗах Российской Федерации» и были награждены медалями Министерства образования РФ. Должным образом оценив работу студентов, учредители ФНПП «Ретиноиды» на общем собрании акционеров 28 марта 2002 г. постановили учредить стипендию им. А.И. Бабухина. Решение было запротоколировано в следующей редакции. *«С целью поощрения одаренных студентов медицинского института Орловского государственного университета и создания кадрового резерва научных работников предприятия с 01.04.02 г. учредить три стипендии им. А.И. Бабухина по 500 руб. каждая в месяц. Стипендии назначать отлично и хорошо успевающим студентам, которые ведут активную научную работу по проблемам ФНПП «Ретиноиды» на кафедрах гистологии и микробиологии. Кандидатуры стипендиатов утверждает Совет учредителей на основании решения Ученого совета МИ ОГУ. Назначить с 01.04.02 г. стипендию им. Бабухина студенту 4 курса Жучкову С.А. и студенту 3 курса Крутых Е.Г. МИ ОГУ с перечислением 9000 руб. на счет ОГУ».* На основании просьбы Ученого Совета Медицинского института ОГУ (протокол № 7 от 27.03.02) Ученым Советом Орловского государственного университета было принято решение (№ 9 от 1 апреля 2002 г) «Об утверждении стипендии имени А.И. Бабухина для студентов медицинского института Орловского государственного университета», которое гласило следующее.

*В целях социальной защиты талантливых студентов Ученый совет Орловского государственного университета ПОСТАНОВЛЯЕТ:*

- 1. Учредить три стипендии им. А.И. Бабухина студентам, достигшим особых успехов в учебной и научной деятельности как по учебным курсам гистологии и микробиологии, так и в работе научно-исследовательских студенческих кружков.*
- 2. Установить стипендии в размере 500 (пятьсот) рублей в месяц каждая.*

3. Финансирование осуществить за счет средств АОЗТ ФНПП «Ретиноиды» (директор–профессор В.И. Ноздрин, г. Москва).
4. Утвердить положение о стипендиях им. А.И. Бабухина.
5. Финансовому управлению Университета (Новикова М.А.) следить за своевременным поступлением средств и выплатой стипендии.
6. С момента поступления финансовых средств приступить к выплате означенных стипендий следующим студентам:  
Жучкову Сергею Александровичу – 4 курс 1 гр. мед. института  
Крутых Евгению Геннадьевичу – 3 курс 1 гр. мед. института

Ректор

Ф.С. Авдеев

Представляется уместным привести полный текст Положения о стипендии имени А.И. Бабухина.

1. Стипендия им. А.И. Бабухина назначается студентам старших курсов медицинского института ОГУ, проявившим особые способности в учебной и научно-исследовательской работе и развивающим основные направления научной деятельности проф. А.И. Бабухина (фармакология, гистофизиология мышечной и нервной тканей, гистофизиология органа зрения, микробиология, методика преподавания гистологии).  
При этом предпочтение отдается студентам, работающим в соответствии с планами НИР ЗАО ФНПП «Ретиноиды».
2. Назначение стипендии им. А.И. Бабухина осуществляется Ученым Советом ОГУ по представлению Ученого Совета Медицинского Института Университета.
3. Назначение стипендии им. А.И. Бабухина производится сроком на один учебный год.
4. По ходатайству кафедр Ученый Совет медицинского института ОГУ может досрочно лишить студента стипендии им. А.И. Бабухина.
5. Контроль за соблюдением порядка отбора стипендиатов на получение стипендии им. А.И. Бабухина осуществляет кафедра гистологии и биологии, цитологии и эмбриологии и кафедра микробиологии.

Прошли годы. Кафедра гистологии стала гордостью института и домом для ее сотрудников. Окончили институт и стали аспирантами С. Жучков и Е. Крутых. Расширился круг их обязанностей, возросли возможности. Они прошли обучение педагогическому процессу на кафедрах гистологии ММА им. И.М. Сеченова и РГМУ им. Н.И.Пирогова, познакомились с московскими морфологами, поработали над освоением новых методов в лабораториях ведущих московских НИИ. С.А. Жучков уже читал отдельные лекции, весь учебный год вел практические занятия, заслужил любовь и благодарность студентов. С радостью ждет начала педагогической работы

Е. Крутых. А в научный студенческий кружок на кафедре влились новые студенты, и в прошлом году решением Ученого Совета Медицинского института ОГУ (протокол № 7 от 29.06.05) на стипендию им. А.И. Бабухина был представлен студент 3 курса Алексеев А.Г. «за успехи в учебе, достижения в экспериментальных гистологических исследованиях и активное участие в работе студенческих научных конференций». Теперь можно быть совершенно уверенными, что на Родине А.И. Бабухина будут свои грамотные талантливые гистологи, верные лучшим традициям Бабухинской школы.

Памятник А.И. Бабухину, Бабухинский кабинет на кафедре, ежегодные Бабухинские чтения, и, наконец, стипендия им. А.И. Бабухина – значимые этапы увековечения памяти великого ученого и пример реальной работы по воспитанию новых поколений в духе патриотизма и гражданской ответственности.

\*\*\*

## **СОВРЕМЕННОКИ И ПОТОМКИ О БАБУХИНЕ**

*Н.Б.Коростелев*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Пятьдесят лет тому назад вышла книга о жизни и деятельности А.И.Бабухина [1]. Полагаю, что это одно из лучших монографических исследований, посвященных классикам отечественной медицины. В рамках рассматриваемого вопроса для нас особую ценность представляют содержащиеся в монографии высказывания современников о А.И.Бабухине.

Вместе с тем, в монографии имеется суждение о том, что то, что А.П.Чехов "взял прототипом главного героя" повести "Скучная история" А.И.Бабухина, не имеет достаточного основания". Однако, профессор А.М.Барон, человек высочайшей культуры, на первой лекции (1950 год) прямо заявил нам, студентам, что Николай Степанович - прототип А.И.Бабухина. Где истина?

Равному повести А.П.Чехова в русской литературе нет другого столь глубокого произведения, посвященного ученому. Проведенное исследование позволило обнаружить порядка 30 прямых аналогий и тождеств Николая Степановича с А.И.Бабухиным. Но в повести имеются характерные черточки, противопоставляющие реального ученого и персонажа повести. Например, почему Чехов называет Бабухина в одном ряду с Николаем Степановичем в следующем контексте: "В нашем обществе все сведения о мире ученых исчерпываются анекдотами о необыкновенной рассеянности

и двумя-тремя остротами, которые приписываются то Груберу, то мне, то Бабухину".

Эта фраза и другие места меня убедили, что писатель специально "отводит" Николая Степановича от Бабухина. А.П.Чехов написал повесть при жизни ученого и, будучи деликатным человеком, не мог прямо указывать прототип. К тому же в повести затрагиваются глубинные философские проблемы смысла бытия и общей идеи жизни.

Мною были проанализированы литературоведческие работы, посвященные повести. Существенную помощь оказал тонкий знаток русской литературы, профессор терапии А.В.Недоступ.

Моя работа, посвященная анализу "Скучной истории", была опубликована четырьмя изданиями и, в том числе, в книге В.И.Ноздрина "Корифей" с весьма лестным представлением автора [2]. В этой же книге приведены многие интересные высказывания, воспоминания современников о Бабухине. И все же самое глубинное проникновение в личность ученого дает его современник – А.П.Чехов.

Воспоминания с историко-медицинской точки зрения имеют две ипостаси. Одна заслуживает всяческого одобрения. Ни статьи, ни даже монография, посвященная творческой биографии выдающихся отечественных медиков, не могут так передать того аромата эпохи, жизни *Alma mater*, учителей, товарищей, соучеников, как воспоминания. Но есть другая сторона, которая требует коррекции. Речь идет о несправедливых оценках, о педалировании характерологических особенностей героев воспоминаний в ущерб объективности оценок. Мотивы такой несправедливости могут быть самые различные. В этом отношении воспоминания И.Ф.Огнева весьма примечательны. Его сыну (С.И.Огневу) следовало быть корректнее в отборе текстов о последних годах и даже днях жизни больного А.И.Бабухина и уж совсем уничижительной оценки А.И.Войтова. Но все же Огнев не отрицает таланта А.И.Бабухина как выдающегося ученого.

А вот недавно опубликованные воспоминания И.И.Курбатова "Университет, студенческие годы..." (точно обозначено время: 1.9.1865-30.5.1870 г.) [3] содержат совершенно несправедливые и даже издевательские характеристики профессоров-медиков того времени. Особенно досталось А.И.Бабухину. Нужно ли печатать такие воспоминания? Да, нужно. В них много интереснейших бытовых деталей. Но в данном случае трижды нужны дельные комментарии. Мало ли что взбредет в голову сумасброdnому студенту. Увы, комментариев нет.

Конечно, гораздо справедливее оценки Н.И.Пирогова, Д.Н.Анучина, Н.В.Склифосовского, А.И.Войтова и многих других. Наиболее точно сказал В.Ф.Снегирев в известной прощальной речи: "...вся жизнь этого человека может быть выражена в двух словах: талант и труд! ...Наука была его жизнью, и жизнь его была для науки". Г.А.Захарьин сказал так: "Бабухин -

это талант, сила, свет и красота нашего университета". А ведь В.Ф.Снегирев и, особенно Г.А.Захарьин, были столь нелюбезны в своих суждениях, что им то уж верить следует. При жизни у А.И.Бабухина было все: он знал и нужду, и даже голод, но и славу выдающегося ученого. Его молодые годы осветила доброта Ф.И.Иноземцева.

Своеобразным зеркальным отражением его "жизни при жизни" стала его "жизнь после жизни". Похороны А.И.Бабухина превратились в грандиозную манифестацию почтения к ученому. Но денег у вдовы нет, и место для могилы Бабухина предоставил его друг В.Ф.Снегирев из земельного участка, принадлежавшего семье Снегиревых. На могиле был водружен гранитный памятник, на котором укреплен бронзовый барельеф с изображением трех книг с надписями, символизирующими основные направления научной деятельности А.И.Бабухина: "Физиология", "Гистология", "Бактериология", и микроскопа, сконструированного ученым.

В 1931 году кладбище Данилова монастыря варварски уничтожалось. Останки Н.В.Гоголя, поэта Н.М.Языкова, философа и поэта А.С.Хомякова эксгумировали и перенесли на Новодевичье кладбище. Перевезли и поврежденные надгробия. С могилой А.И.Бабухина дело затягивалось. В конце концов, одним из соавторов уже упоминавшейся книги об А.И.Бабухине, А.И.Метелкиным, было получено разрешение для переноса барельефа в Кабинет по истории микроскопа при АН СССР. Но когда получили разрешение, барельеф содрали и украли. Бронза-то высшего качества! Дорогая. Об этом мне рассказывал в 1998 году другой автор книги - Я.Е.Хесин. Печальный парадокс в том, что к тому времени минуло пять лет со дня, когда начали готовиться отметить 100-летие со дня рождения А.И.Бабухина, и его именем назвали Старо-Екатерининскую больницу (1926 г.).

То, что осталось от надгробия, перевезли в Донской монастырь, куда перевозили из разных мест надгробия, имевшие особую художественную ценность. В том виде, в каком оказались остатки памятника, вряд ли они представляли художественную ценность.

Позднее на территории Донского монастыря находился филиал Государственного научно-исследовательского музея архитектуры им. А.В.Щусева. И стоит надгробие А.И.Бабухину около монастырской стены. Невдалеке погребен благодетель Александра Ивановича - Ф.И.Иноземцев.

Память выдающегося ученого А.И.Бабухина чтится в ММА им. И.М.Сеченова: на кафедрах гистологии и истории медицины. В Музее Академии бережно хранятся экспонаты, связанные с его деятельностью. О нем рассказывают в лекционных курсах. Особенно следует отметить деятельность ФНПП "Ретиноиды", руководимого проф. В.И.Ноздриным; Медицинского института Орловского государственного университета; администрации и общественности г. Орла по сохранению памяти А.И.Бабухина. Об этом красноречиво говорят и ставшие традиционными "Бабухинские

чтения в Орле", прекрасные сборники редких трудов А.И.Бабухина, тексты о Бабухине и его научных потомках и др. Историческая справедливость торжествует.

### **Литература**

1. *Метелкин А.И., Алов И.А., Хесин Я.Е.* А.И.Бабухин. Основоположник Московской школы гистологов и бактериологов (1827-1891). – М.: Медгиз, 1955. – 306 с.
2. *Ноздрин В.И.* Корифей. – М.: ФНПП “Ретиноиды”, 2001. – 50 с.
3. *Курбатов И.И.* Фрагмент воспоминаний. Университет, студенческие годы//Исторический вестник ММА им. И.М.Сеченова. – М.: Шико, 2003. – Т. XVII. – С.4-61.

\*\*\*

## **МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГИСТОЛОГОВ, ОСНОВАННАЯ БАБУХИНЫМ**

*Е.Г.Крутых*

Медицинский институт Орловского государственного университета

Умелое жизнеописание Бабухина, созданное А.И. Метёлкиным с соавт. еще в середине 50-х годов XX века, предлагает читателю сложившийся стереотип Бабухина как «советского ученого», пусть и жившего в XIX веке [1]. В мемуарах С.И. Огнёва, посвященных отцу, бабухинскому ученику И.Ф. Огнёву, А.И. Бабухин предстаёт чудаковатым, хвастливым и неуживчивым. Во втором издании, так и не увидевшем свет, С.И. Огнёв несколько смягчил созданный ранее образ. Личность Бабухина спорна, противоречива; но при этом невозможно не признать, что она ярка и многогранна. То, что современниками принималось за чудаковатость, возможно, было предчувствием будущего, вспышками озарения чистого разума исследователя. Но даже несмотря на внешнюю сложность характера, Бабухин притягивал к себе многочисленных учеников. Он формировал их, задавал планку, преподносил идеи, заставлял генерировать собственные. Под его руководством многие талантливые студенты в дальнейшем защищали диссертации, стали доцентами, профессорами. Это были выдающиеся личности из совершенно разных отраслей медицины – А.И.Войтов (микробиолог), Г.В.Захарьин (терапевт), А.П.Губарев и В.Ф.Снегирёв (акушеры-гинекологи), Л.С.Минор (невропатолог), А.А.Остроумов (терапевт), А.Б.Фохт (патофизиолог), М.Н.Шатерников (физиотерапевт) и др. Немногие из них связали свою дальнейшую научную и творческую жизнь с морфологией и гистологией, в частности, – Н.А.Арсеньев (гистолог),

Д.Н.Зёрнов (анатом), П.И.Митрофанов (гистолог), В.К.Фогель (гистолог), и др. [1]. Наиболее яркими и влиятельными личностями в истории развития гистологии стали И.Ф.Огнёв, А.А.Колосов, В.М.Шимкевич.

Иван Флорович Огнёв (1855-1928) родился в Москве. В 1874 году поступил на медицинский факультет Императорского московского университета. В 1879 году, окончив его, по предложению А.И.Бабухина остался при кафедре гистологии для приготовления к профессорскому званию. В начале 80-х И.Ф.Огнёв часто бывал в Орловской губернии, в имении своей супруги Софии Ивановны Киреевской, происходившей из дворянской семьи орловских помещиков Киреевских. Их дом находился в 10 км от Орла (д. Киреевка) [2, 6]. В 1884 году он защитил докторскую диссертацию и в том же году был избран доцентом, а позднее назначен прозектором по кафедре гистологии. После смерти Бабухина И.Ф.Огнёв был избран профессором кафедры гистологии Московского университета и с 1891 по 1925 год с небольшим перерывом заведовал кафедрой гистологии и эмбриологии на медицинском факультете. И.Ф.Огнёву хотелось, сохраняя традиции, заложенные А.И.Бабухиным, поддерживать кафедру и лабораторию в соответствии с передовыми требованиями гистологической науки. Он приобретал новые микроскопы, таблицы, схемы, модели, расширял коллекцию гистологических препаратов. К началу 1907 года кафедра гистологии располагала 12 большими, 62 средними и 30 малыми микроскопами. В методическом плане особую роль И.Ф.Огнёв отводил визуализации информации, используя эпидиаскоп для проекции препаратов – изображение неизменно сопровождало его лекции и практические занятия и ассоциировалось с излагаемым материалом. Не последнее место отводилось самостоятельным занятиям студентов – помимо лекционного курса и практических занятий три раза в неделю лаборатория кафедры гистологии предоставлялась для самостоятельной работы студентов. Перу Огнёва принадлежит одно из первых русских руководств по гистологии, которое «отразило в себе всю полноту развития гистологии – от первых работ Флеминга до десятых годов XX века – все идейные обобщения и чаяния этого периода». В 1915 году в дополнение к руководству Огнёв написал книгу «Микроскоп и первые работы с ним» – ставшую одним из практических руководств для студентов и исследователей по правилам работы с микроскопической техникой. Развивая бабухинское гистофизиологическое направление в науке, И.Ф.Огнёв стал председателем Физиологического общества Москвы. Известны его работы по исследованию электрических органов у рыб, гистофизиологии сетчатки и роговицы, органов чувств, гистофизиологии мышечной и нервной ткани. В 1896 году он открыл действие ультрафиолетовых лучей на клеточное деление. Под руководством Огнёва выросла плеяда талантливых учёных – В.П.Карпов, М.М.Гарднер, И.О.Михаловский, П.И.Живаго, В.Е.Фомин, Г.К.Хрущев, П.С.Усов, Т.М.Печерский и др. Об И.Ф.Огнёве,



своим учителем, красноречиво и с любовью написал В.П. Карпов: «... человек, прошедший Вашу школу, получал всё необходимое для дальнейшей самостоятельной работы, хотя бы и в другой области... Те, кто слушал Ваши лекции, знают, какое место отводилось в них общим вопросам, как постепенно они приобретали натурфилософский, а затем и общепhilософский характер, и какое влияние производили на молодые умы. Здесь, выходя из роли гистолога, Вы становились подлинным ученым, заставляя слушателя работать над его мировоззрением... Московская [гистологическая] школа есть в значительной степени Ваше создание. Если основы ее и заложены Бабухиным, то развитие этих основ, их выявление и оформление – результат Вашей деятельности» [2]. Из этого письма следует, что И.Ф. Огнёв современниками расценивался как человек, сформировавший московскую гистологическую школу, в то время как А.И. Бабухину отводилась почетная роль ее основателя. Это положение вещей можно считать верным, если учитывать современное понятие научной школы. Научная школа – это сообщество ученых разных статусов, компетенции и специализации, координирующих под руководством лидера свою деятельность, внесших вклад в реализацию и развитие исследовательской программы. А.И. Бабухин – яркий, пылущий энтузиазмом, полный идей профессор. Он окружен множеством учеников. Но в их работе не было единой цели, направления развития, каждый из них выполнял свои самобытные исследования, лишь получая наказания от опытного мэтра. И.Ф. Огнёв – ученый-наставник, познающий сам и ведущий к познанию других, прививая навыки экспериментатора и естествоиспытателя.

Александр Александрович Колосов (1862-1937) родился в г. Сумах Харьковской губернии. Окончив с золотой медалью Сумскую гимназию, он поступил на медицинский факультет Харьковского университета (1881). В 1883 году по предложению А.И.Бабухина переехал в Москву, восхитив профессора своими работами в области гистологии. В 1889 г. был избран прозектором кафедры гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии Императорского московского университета. Здесь под руководством Бабухина Александр Александрович в 1892 году защитил диссертацию. В гистологическом кабинете Московского университета Колосов работал, пока в 1895 году не был избран профессором кафедры гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии медицинского факультета Варшавского университета. В 1915 году в связи с эвакуацией университета из Варшавы он переехал в Ростов-на-Дону, был избран заслуженным профессором и остался в дальнейшем заведовать кафедрой гистологии Северо-Кавказского (Ростовского) медицинского института. Как и Бабухин, Колосов много работал в области микроскопической техники. Хороший лектор и педагог-методист, А.А.Колосов был одним из наиболее выдающихся профессоров Ростовского медицинского института. «...На лекциях, – писал его прием-

ный сын и ученик проф. Н.И.Забыбин, – он оставался таким же, как и в своей лаборатории, страстно любящим свою науку естествоиспытателем, умеющим простыми, доходчивыми словами, несмотря на ограниченное лекционным режимом время, развернуть излагаемый им вопрос во всем величии современной науки. По скромным подсчетам за более чем полувековую педагогическую деятельность он обучил гистологии свыше 20 тысяч студентов». Под руководством А.А.Колосова выполнено более 20 докторских диссертаций [4]. Из его лаборатории вышли такие талантливые гистологи, как Н.С.Часовников и Н.И.Забыбин.

Владимир Михайлович Шимкевич (1858-1923) родился в Орле, детство провел в деревне отца в Нижегородской губернии. В 1878 году поступил на естественно-историческое отделение Императорского московского университета. Во время своих занятий В.М.Шимкевич занимался в лаборатории Зоологического музея у А.П.Богданова и в гистологическом кабинете у А.И.Бабухина (в течение 1880 и 1881 годов). Работа в двух лабораториях определила направление его дальнейшей научной деятельности (1). В.М. Шимкевич по описаниям современников отличался ясным умом, широтой взглядов, независимостью суждений. В жизни это был вспыльчивый, властный и даже капризный человек, но, будучи отходчивым, долго ни на кого не сердился [5]. Потомкам он известен как преподаватель, ученый, ректор Санкт-Петербургского университета, общественный деятель, воспитавший за 33 года своего профессорского служения немало поколений петербургских биологов. Среди них К.М.Дерюгин, В.А.Догель, Ю.А.Филипченко, Б.Е.Райков, А.А.Заварзин, два поколения Полянских, два поколения Гердов и много других известных ученых, прежде всего эмбриологов и зоологов.

### Литература

1. *Метёлкин А.И., Алов М.А., Хесин Я.Е.* Бабухин – основоположник московской школы гистологов и бактериологов (1827-1891). – М.: Медгиз, 1955. – 308 с.
2. *Огнёв С.И.* Заслуженный профессор Иван Флорович Огнёв (1855-1928). Страницы из жизни Московского Университета конца XIX и начала XX вв. – М.: изд. МОИП. – 1944. – 72 с.
3. *Огнёв С.И.* Заслуженный профессор Иван Флорович Огнёв (1855-1928). Страницы из жизни Московского Университета и московской интеллигенции конца XIX и начала XX вв. – М.: изд. МОИП. – 1948. – 139 с.
4. *Сапин М.Р., Сатюкова Г.С., Швецов Э.В.* Морфологи России в XX веке. Кто есть Кто в анатомии, гистологии, эмбриологии. – М.: АПП «ДЖАНГАР», 2001. – С. 142-143.
5. *Фокин С.И.* Жизнь университетского профессора // Журнал «Санкт-Петербургский университет». – 2003. – № 28-29. – С. 3653-3654.
6. *Чернов Н.М.* Литературные места Орловского края. – Орёл: Кн. изд., 1961. – 155 с.

\*\*\*

## К ИСТОРИИ СОЗДАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА

*К.В.Ноздрин*

Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва

Поскольку в современном технократическом обществе человек вынужден жить в условиях гиподинамии и пониженных энергозатрат, насытить организм достаточным количеством витамина А из пищи без риска переедания и избыточного веса невозможно, а зачастую и в пищевых продуктах содержание витамина так мало, что не покрывает необходимой потребности.

Проблема гиповитаминоза А, при котором поражаются многие структуры и функции организма, актуализированная еще древними египтянами 3500 лет назад, остается таковой по сей день [11]. К примеру, по данным 1998 года более 250 млн. детей дошкольного возраста страдают дефицитом витамина А [8]. С древних времен человечество искало пути и способы её решения, и лишь в XX веке это стало возможным. В 1931 г. проф. Паулем Карером была установлена структура витамина А, а в 1946 г. одно из его соединений было впервые синтезировано голландским химиком Дэвидом Адриан ван Дорпом [7, 10,]. В эти же годы в лаборатории швейцарской компании Рош в Базеле Отто Излер (Рис.1), с именем которого связаны наиболее значимые достижения в синтезе витамина А, получил первые кристаллы витамина.

Отто Излер родился в 1910 г в городе Шаффхаусен, Германия. Изучал химические науки в Цюрихе у профессора Руцека и в дальнейшем являлся стипендиатом Рокфеллеровского института в Нью-Йорке, где рабо-



*Рис.1. Доктор О.Излер и его коллега Г.Райзер в лаборатории Рош.*



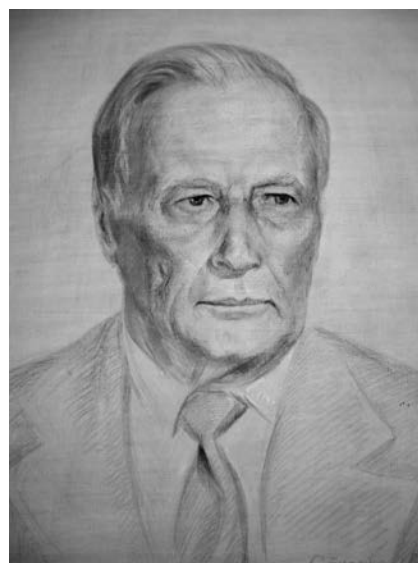
*Рис. 2. Завод по производству витамина А в Сайселне.*

тал под руководством профессора В.А.Жакоба. С 1936 г. О.Излер проводил исследования в лабораториях Рош в Базеле, где под его руководством были синтезированы каротин и каротиноиды, разработаны полные схемы синтеза жирорастворимых витаминов Е, К<sub>1</sub>, К<sub>2</sub>, А, А<sub>2</sub> [9]. В 1947 г под руководством О.Излера на заводе Рош была разработана и запущена в производство схема промышленного синтеза витамина А, который к 1948 достигал 50 кг в месяц. Впоследствии технология совершенствовалась, а объемы росли. Сейчас завод по производству витамина в городе Сайселн (Рис. 2), являясь бесспорным лидером, обеспечивает половину мировой потребности в витамине А [8].

В СССР исследования синтетических аналогов витамина А были инициированы проф. Г.И.Самохваловым (Рис. 3). Работы по созданию лекарственных форм с ретиноидами проводились на кафедрах гистологии (зав. – проф. Ю.И.Афанасьев) и технологии лекарств Факультета усовершенствования провизоров (зав. – доц. В.М.Грецкий) 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте (в отделе наследственных заболеваний кожи, рук. – проф. В.Н.Мордовцев). С созданием в 1991 г. ФНПП «Ретиноиды», когда появилась возможность независимого финансирования исследований, эти работы получили наиболее полное развитие. В результате созданы, выпускаются и поступают на отечественный фармацевтический рынок лекарственные средства с ретиноидами: раствор ретинола пальмитата (витамина А) в масле 100 000 МЕ/мл, мази Радевит<sup>®</sup>, Видестим<sup>®</sup>, Ретиновая мазь, еще два препарата (мазь Редещил<sup>®</sup> и раствор Ретасол<sup>®</sup>) готовятся к промышленному производству [1, 3].

Особый интерес представляет история синтеза и становления промышленного выпуска РП в качестве субстанции в СССР, связанная с судьбой проф. Г.И.Самохвалова, которая получила отражение в воспоминаниях его сотрудников и людей, работавших с ним.

Как пишет его ученица Л.Н.Поляченко, недавно ушедшая из жизни [5], Глеб Иванович Самохвалов родился в 1914 г. в Москве в семье земского врача. В 1932 г. поступил в Московский институт тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, который окончил в 1937 г. За короткий срок работы (январь 1938 г. – сентябрь 1939 г.) на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе прошел путь от начальника цеха до главного



*Рис 3. Портрет Г.И. Самохвалова, выполненный Студенниковым Э.А. (бумага, карандаш).*

инженера. В 1939 г. принят в аспирантуру МИТХТ к проф. Н.А.Преображенскому. Однако работа над диссертацией была прервана войной. В 1941 г. Г.И.Самохвалов добровольно вступает в ряды Московского народного ополчения и попадает в плен. После войны, успешно защитив кандидатскую диссертацию, Г.И.Самохвалов продолжает трудиться с Н.А.Преображенским. Плодотворная научная связь этих двух ученых не прерывается до конца жизни Николая Алексеевича. С 1948 г. Глеб Иванович переходит на работу во Всероссийский научно-исследовательский витаминный институт, где с 1958 г. возглавляет вновь организованную Лабораторию химии и технологии полиеновых соединений. В 1960 г. Г.И.Самохвалов защитил докторскую диссертацию.

Со слов В.М.Поляченко (сотрудник Г.И.) во время войны в плену Самохвалов трудился лаборантом у Р.Кона. У него была возможность остаться за границей, но он сделал свой выбор и вернулся в СССР [2]. В послевоенные годы Глеб Иванович не был репрессирован, но стал невыездным, беспартийным, не принятым в Академию. Его вклад в науку и производство остался недооцененным. Но все это не озлобило Глеба Ивановича. Вернувшись в Москву, полученные знания он использовал на благо своего народа.

В то время стране нужен был витамин А – важнейший витамин как для медицинских целей, так и для животноводства. Нелегкая задача – разработать схему химического синтеза витамина А и внедрить её в производство – легла на плечи Г.И. Самохвалова и его сотрудников. Синтез витамина А включает ацетиленовый синтез, реакцию Гриньяра, каталитическое гидрирование. Во Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте в Лаборатории химии и технологии полиеновых соединений Г.И. Самохвалов вместе с коллегами экспериментально и теоретически проработал пути химического синтеза витамина А, в результате чего были выбраны оптимальные схемы синтеза ретинола пальмитата и ретинола ацетата и началось их освоение в условиях Московского экспериментального витаминного завода. После того, как было показано, что эти схемы технологически выполнимы и приводят к получению чистого кристаллического витамина А, развернулись работы по созданию крупномасштабного производства на витаминных комбинатах – Болоховском и Белгородском [5, 6].

Производство витамина А – одно из труднейших в производстве субстанций. Отдавая должное таланту, творческой активности, недюжинным организаторским способностям Г.И.Самохвалова, следует сказать, что создание промышленного синтеза витамина А было бы невозможно без самоотверженного труда сотрудников руководимой им лаборатории: Л.П.Давыдовой, М.К.Шаховой, М.А.Миропольской и др. К работе над синтезом витамина А он сумел привлечь ведущих специалистов страны. Совместно с проф. В.Ф.Кучеровым, Н.Ф.Коноваловым, Л.А.Устынюком была

разработана технология промышленного ацетиленового синтеза, исследования по каталитическому гидрированию проведены при участии Э.М.Сульман. В условиях социалистической экономики, соглашаясь на предложенную Самохваловым сложную трудоемкую работу, эти люди не могли преследовать коммерческие цели. Их увлекал научный интерес и неистощимый оптимизм Глеба Ивановича, его убежденность в правоте и необходимости их совместного труда. В результате многолетний труд завершился созданием крупномасштабного отечественного производства витамина А как субстанции. Кроме того, в результате и в продолжение всех этих работ был построен цех по производству псевдо- и  $\beta$ -иона – основного сырья для производства витаминов А, Е, К. Процесс оформлен в виде непрерывного производства, использует достижения современной технологии. Значительная часть исследований Г.И. Самохвалова посвящена синтезу  $\beta$ -каротина, эти работы легли в основу технологии получения этого соединения [4, 5].

В своих воспоминаниях В.И.Ноздрин пишет, что Глеб Иванович Самохвалов принадлежит к тем российским страдальцам, которым Природа подарила творческую жизнь в эпоху всевластия партии, советов, КГБ и армии. Он мог остаться в Европе, мог быть богатым и знаменитым. Но он вернулся в СССР и скромно прожил свои лучшие годы в двухкомнатной малогабаритной квартирке вместе с семьей. Он многое сделал. Наш народ обязан ему тем, что имел отечественный витамин А.

Им создана целая отрасль фармацевтической промышленности – синтез ретинола пальмитата и ретинола ацетата. На Белгородском витаминном комбинате один из цехов до недавнего времени называли «Самохваловским», хотя и нет на нем памятной доски [2].

## Литература

1. *Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами. – М.: изд. ФНПП “Ретиноиды”, 2003.– 112 с.
2. *Ноздрин В. И.* К 80-летию со дня рождения Г.И. Самохвалова // В сб.: Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП “Ретиноиды”, 1995.– Вып. 2.– С. 61-62.
3. *Ноздрин В.И.* Отечественные ретиноиды созданы //В сб.: Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП “Ретиноиды”, 2000.– Вып. 9.– С. 3-5.
4. *Поляченко Л. Н.* Давыдова Людмила Павловна. 40 лет, отданные изучению химии витамина А и ретиноидов // В сб.: Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП “Ретиноиды”, 1999.– Вып. 7.– С. 76-80.
5. *Поляченко Л. Н.* Слово об учителе (К 90-летию со дня рождения Г.И. Самохвалова) // В сб.: Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП “Ретиноиды”, 2005.– Вып. 19.– С. 92-94.
6. *Христофоров В. Л.* К 80-летию со дня рождения Г.И. Самохвалова // В сб.: Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП “Ретиноиды”, 1995.– Вып. 2.– С. 56-59.
7. *"David Adriaan van Dorp."* Wikipedia, The Free Encyclopedia. 24 Sep 2005, 17:16 UTC. 26 Feb 2006, 18:48 <[http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=David\\_Adriaan\\_van\\_Dorp&oldid=23926318](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=David_Adriaan_van_Dorp&oldid=23926318)>.

8. 50 years of industrial vitamin A production// Sight and life. Newsletter. – 1999.– Vol. 1.– P. 7-10.
9. Karrer P. Otto Isler zum 60. Geburtstag // Intern. Z. fur Vitaminforsch. – 1970. – Bd. 10.– H. 1.– S. 235-237.
10. Paul Karrer. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 14 Feb 2006, 18:50 UTC. 26 Feb 2006, 18:51 < [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Paul\\_Karrer&oldid=39620567](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Paul_Karrer&oldid=39620567)>.
11. Wolf G. A History of Vitamin A and Retinoids // The FASEB Journal. – 1996.– Vol. 10.– P. 1102-1107.

\*\*\*

## О ЗАХОРОНЕНИИ БАБУХИНА

*В.И.Ноздрин, Т.А.Белоусова, Е.Г.Крутых*

Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва  
Медицинский институт Орловского государственного университета

Александр Иванович Бабухин, вышедший из обедневшей чиновничьей семьи, рано лишился отцовской материальной поддержки, но, благодаря



*Рис. 1. Колонна Траяна.*

своим способностям и трудолюбию, реализовал себя в служении гистологии. Он организовал и возглавил одну из первых кафедр гистологии в России, воспитал московскую школу гистологов, создал новое направление в науке – гистофизиологическое [6] и ушел из жизни Заслуженным профессором Императорского московского университета, Действительным статским советником [7]. А.И. Бабухин был с почестями похоронен на кладбище "новой" территории Данилова монастыря в Москве, как пишет современник Вл. Анофриев, около самой дороги, ведущей от нового (Троицкого – 1838 г., арх. О. Бове) собора к западной ограде монастыря. Газета "Русские ведомости" (от 31 июля 1895 г.), в заметке, описывающей место захоронения А.И. Бабухина, словами того же Анофриева уточняет, что на кладбище "возвышается один из изящнейших современных надгробных памятников (исполненный, как мы слышали, по рисунку известного артиста Малого театра А.П. Ленского<sup>1</sup>), защищенный с востока густой зеленью растущего около него дерева" [2]. Памятник высокий - 4,75 метра, поэтому на панорамной фотографии Некрополя Данилова мо-

своим способностям и трудолюбию, реализовал себя в служении гистологии. Он организовал и возглавил одну из первых кафедр гистологии в России, воспитал московскую школу гистологов, создал новое направление в науке – гистофизиологическое [6] и ушел из жизни Заслуженным профессором Императорского московского университета, Действительным статским советником [7]. А.И. Бабухин был с почестями похоронен на

кладбище "новой" территории Данилова монастыря в Москве, как пишет современник Вл. Анофриев, около самой доро-

ги, ведущей от нового (Троицкого – 1838 г., арх. О. Бове) собора к запад-

ной ограде монастыря. Газета "Русские ведомости"

(от 31 июля 1895 г.), в заметке, описывающей место

захоронения А.И. Бабухина, словами того же Аноф-

риева уточняет, что на кладбище "возвышается один

из изящнейших современных надгробных памятников

(исполненный, как мы слышали, по рисунку известно-

го артиста Малого театра А.П. Ленского<sup>1</sup>), защищен-

ный с востока густой зеленью растущего около него

дерева" [2]. Памятник высокий - 4,75 метра, поэтому

на панорамной фотографии Некрополя Данилова мо-



*Рис. 2. Александрийская колонна.*

<sup>1</sup> Ленский Александр Павлович (1847-1908) – актер московского академического Малого театра, режиссер, театральный педагог. Основатель русской театральной школы. Мастер грима, рисовальщик, скульптор [4].

настыря, сделанной в 1908 г [3], приблизительно схожий памятник можно рассмотреть.

Примерно в то же время, в 1893 г., в знак оценки воплощенной идеи А.И.Бабухина о создании под одной крышей двух Институтов – Гистологического и Физиологического – на кафедре ученого был установлен мраморный бюст Корифея в великолепном обрамлении, созданный, как и надгробный памятник, на средства его учеников и, к счастью, дошедший до

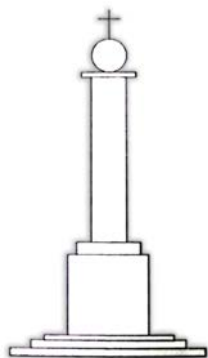


Рис. 3 Контур надгробия памятника А.И.Бабухину.

наших дней нетронутым. А вот могила и надгробье от коллизий XX века сильно пострадали: в 30-х годах монастырь был закрыт, а помещения приспособлены под детскую пересыльную тюрьму. Для работы детей нужны были мастерские, под которые срыли монастырское кладбище вместе с могилой А.И. Бабухина [3]. Пробразом надгробного памятника ученому послужила Александровская колонна в Санкт-Петербурге в соотношении 1:10 (высота колонны - 47,5 метров), установленная в 1834 г. арх. О. Монферраном [11] и по воле

Николая I повторившая, в свою очередь, контур колонны Траяна в Риме (113 г. н.э., высота – 40 метров) [1, 8-10] (рис. 1-3). От надгробия А.И. Бабухина сохранилась только нижняя колонна, служившая постаментом. Эта часть памятника в сильно разрушенном состоянии и поныне стоит на территории Некрополя Донского монастыря рядом с остатками рельефов со стен Храма Христа Спасителя. Кстати, сам А.И. Бабухин хотел, чтобы его похоронили на Ваганьковском кладбище. И если бы не настояние В.Ф. Снегирева похоронить учителя на своем семейном участке, могила А.И. Бабухина могла бы сохраниться.

После открытия Александровской колонны в качестве памятника Александру I как императору и с учетом того, что внутри римской колонны хранилась золотая урна с прахом императора Траяна [6,7], такие памятники в разных масштабах начали устанавливать и усопшим некоронованным особам.

Часть таких надгробий сохранилась, и сегодня их можно видеть, например, в Некрополе мастеров искусств Лавры Александра Невского в Санкт-Петербурге (могилы Серебряковой, Сенявина и др.) [5].

Личность такого масштаба, как А.И.Бабухин, достойна иметь свою могилу. Но на просьбы губернатора Орловской области Е.С.Строева и архиепископа Орловского и Ливенского Паисия о переносе остатков надгробия на территорию Троицкого кладбища в Орле с последующим восстановлением могилы Комитет по культурному наследию г. Москвы ответил отказом. Уместно заметить, что при восстановлении Триумфальной арки на Кутузовском проспекте и Храма Христа Спасителя сохранившиеся скульптуры и рельефы использованы не были; их выполнили заново.



А.И. Бабухин давно ушел в Вечность, но память о нем живет. Может быть, в наше время целесообразно воссоздать могилу с надгробием заново на его родине в Орле, где имя ученого в связи с открывшимся и вот уже семь лет успешно работающим Медицинским институтом востребовано?! Подробное описание надгробия найдено и опубликовано, есть скульптор и меценаты, готовые взяться за эту работу.

Осуществление этой идеи приведёт к появлению целого мемориального комплекса: деревня Семендяево – место рождения (художественное полотно), Орловская мужская гимназия (место учебы), памятник ученому перед зданием Медицинского института, Бабухинский гистологический кабинет и Музей на кафедре гистологии, освещающие этапы научной и педагогической деятельности А.И. Бабухина, ежегодные Бабухинские чтения и, наконец, символическая могила с воссозданным надгробием ученого. Такая завершенность знаменовала бы собой патриотизм, служила бы воспитательным моментом для молодежи и заняла бы достойное место в культурном наследии Орловской области.

### Литература

1. *Бартенев И.А., Батажкова В.Н.* Очерки истории архитектурных стилей. – М.: Изобразительное искусство, 1983. – 264 с.
2. *Белоусова Т.А.* Великому учителю благодарные потомки // Альманах «Ретиноиды». – М.: Изд. ФНПП «Ретиноиды», 2001. – Вып. 12. – С. 30-35.
3. *Дубинин А. И. и др.* Первый на Москве московский Данилов монастырь. – М.: Даниловский благовестник, 2000. – 324 с.
4. *Ленский А.П.* Статьи. Письма. Записки. – М.-Лен.: АCADEMIA, 1935. – 669 с.
5. *Мельников В.А.* Государственный музей городской скульптуры. Некрополь мастеров искусств. План-путеводитель. – СПб.: изд. Центр «Севзапгеоинформ», 2002. – 16 с.
6. *Метелкин А.И., Алов А.И., Хесин Я.Е.* А.И. Бабухин. – М.: Медгиз, 1955. – 308 с.
7. *Ноздрин В.И.* Александр Иванович Бабухин. – М.: изд. ЗАО ФНПП «Ретиноиды», 2001. – 29 с.
8. *Пескарин С.* Рим. – М.: БММ АО, 2001. – 168 с.
9. Самые красивые города Европы / М. Жданова – перевод с нем. – М.: БММ АО, 2000. – 481 с.
10. *Тимофеев В.Н. и др.* Памятники Санкт-Петербурга. – СПб.: Арт-Бюро, 2002. – 320 с.
11. *Чеканова О.А.* Огюст Монферран. – СПб: Стройиздат, 1994. – 192с.

\*\*\*

## **НОВАТОРСТВО В.Г.ЕЛИСЕЕВА В СОЗДАНИИ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИХ ПОСОБИЙ ПО ГИСТОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ**

*Л.В.Первушина*

Медицинский институт Орловского государственного университета

Владимир Григорьевич Елисеев – один из ведущих отечественных гистологов второй половины XX века, заслуженный деятель науки СССР, талантливый руководитель. На протяжении многих лет одновременно с большой научно-исследовательской работой на кафедре гистологии I МОЛМИ им. И.М.Сеченова которой заведовал В.Г.Елисеев, совершенствовался педагогический процесс. Гистофизиологический подход нашёл своё отражение во всех изданных под руководством В.Г.Елисеева учебниках и учебных пособиях, вышедших в 60-х годах. Не случайно акцент делается на периоде выхода в свет всей этой литературы. До этого времени основным помощником студенту в освоении гистологии было «Руководство по гистологии» А.А.Заварзина и С.И.Щелкунова, выдержавшее семь изданий, но перенасыщенное учениями Лепешинской, Мичурина, Лысенко, хотя по признанию самого Серафима Ивановича учебник в полном объёме отвечал программе. Он фактически стал последним трудом кафедры гистологии Ленинградской военно-медицинской академии по внедрению своего видения проблемы обучения гистологии в ВУЗе. А проблема состояла в том, что учебник «Руководство по гистологии», который местами был дополнен или написан заново С.И.Щелкуновым (А.А.Заварзина в 1945 году не стало) вышел в свет в 1953 году и был сильно идеологизирован. Реализуя решения властных структур, С.И.Щелкунов часто делает ссылки на руководителей партии и правительства, на работы О.Б.Лепешинской и прочих деятелей.

Иначе к данной проблеме подошел творческий коллектив московской школы гистологов, руководимый В.Г.Елисеевым. По объёму печатной информации учебники близко стоят друг к другу. Содержание тоже не выходит за рамки программ того времени. Но есть несколько «но», которые существенно отличают учебник В.Г.Елисеева от его предшественника – «Руководство по гистологии» А.А.Заварзина, С.И.Щелкунова. Новый учебник по гистологии, вышедший в свет в 1963 году, содержал в себе данные, касающиеся электронной микроскопии и гистохимии. Учитывая тесную связь гистологической и анатомической терминологии, латинские названия приведены в соответствие с Международной анатомической номенклатурой 1955 года. Но главное отличие – это ослабление в нем идеологической нагрузки.

Именно поэтому учебник А.А.Заварзина и С.И.Щелкунова в 60-е годы оказался невостребованным. В СССР шел период хрущевской «оттепели». О.Б.Лепешинская со своими сторонниками остались в прошлом. В.Г.Елисеев удачно воспользовался ситуацией, привлёк к работе опытных и молодых сотрудников и создал прогрессивный для своего времени учебник. А поскольку в те годы существовала монополия на учебники, коллектив, руководимый профессором В.Г.Елисеевым, перехватил инициативу у ленинградцев и тем на долгие годы обеспечил московской научной школе первенство в гистологии как предмете в медицинском вузе. «Руководство по гистологии» А.А.Заварзина и С.И.Щелкунова больше не переиздавалось.

В учебнике «Гистология» под редакцией В.Г.Елисеева впервые введена глава «Методы микроскопических исследований», в которую включены только некоторые новые методы и указаны лишь общие принципы изготовления препаратов. Такой шаг был сознательно сделан авторами с той оговоркой, что ими только что было издано «Руководство к практическим занятиям по гистологии», где нашли свое отражение вопросы описания обычной техники изготовления гистологических препаратов. «Вопросы общей эмбриологии (оплодотворение, дробление, гаструляция и др.) мы поместили вслед за цитологией, так как без ясного представления об эмбриональных зачатках как источниках развития тканей студенту трудно понять вопросы гистогенеза. Что же касается общей эмбриологии млекопитающих и человека, при изучении которых нужны знания как из общей, так и из частной гистологии, то эти вопросы излагаются после описания строения женской половой системы» – напишет В.Г.Елисеев во введении к учебнику. Руководствуясь тем, что такие системы как нервная, эндокринная и сосудистая являются регулируемыми и координирующими деятельность других органов и частей организма, в учебнике 1963 года в курсе частной гистологии эти главы помещены ранее других разделов.

Хорошим помощником студенту в облегчении изучения морфологической дисциплины служил выпущенный В.Г.Елисеевым, Ю.И.Афанасьевым и Е.Ф.Котовским в 1961 году «Атлас микроскопического строения тканей и органов», который стал первым в стране по гистологии. А начиналось все с того, что в конце 1956 года Владимир Григорьевич пригласил к себе в кабинет молодых сотрудников кафедры Ю.И.Афанасьева и Е.Ф.Котовского и высказал идею о создании атласа рисунков по курсу гистологии. Весной 1957 года издательство «Медицина» рассмотрело заявку и макет одного из разделов («Пищеварительная система») и включило Атлас в план изданий. В 1961 году Атлас был напечатан в Румынии для Советского Союза и одновременно был переведен на румынский язык. В предисловии к нему авторы отмечали, что рисунки являются оригинальными, выполненными с препаратов, принадлежащих в основном

кафедре гистологии и эмбриологии 1 МОЛМИ. Атлас содержит 221 рисунок и схем основных препаратов учебного курса. Принимая во внимание новейшие данные по субмикроскопическому строению клетки, публикуется в нём снимок электронномикроскопической структуры цитоплазмы и ядра, а также развернутая схема субмикроскопического строения клетки. По общему мнению, Атлас оказался весьма полезным и для тех, кто уже закончил институт и занимался врачебной практикой.

Ещё при жизни Владимира Григорьевича Ю.И.Афанасьевым была начата работа по созданию серий таблиц по всему курсу гистологии, выпущенных объединением «Медучпособие», которые в основном повторяли в аудиторном масштабе рисунки из Атласа. На всей территории бывшего СССР эти таблицы служат до сих пор.

В конце 1962 года появилось выпущенное в УДН первое издание практикума, который уже при Ю.И.Афанасьеве многократно переиздавался, совершенствовался и служит хорошим подспорьем студентам по настоящее время. В предисловии к нему В.Г.Елисеев, касаясь авторства, писал, что это коллективный труд. Настоящее руководство составлено в соответствии с учебным планом и учебной программой медицинских институтов, и факультетов университетов. Практикум назывался «Руководство к практическим занятиям по гистологии с основами цитологии и общей эмбриологии» и представлял собой небольшую по объёму книгу (13,5 п.л.), состоящую из 2-х частей – общая и частная гистология и иллюстраций. Структуру текста теперь можно считать классической, но тогда это была удачная находка авторов и редактора. Каждой последовательно в соответствии с учебной программой теме, каждому практическому занятию был отведён самостоятельный раздел, который включал в себя краткую вводную часть для быстрого прочтения, чтобы любой, даже неподготовленный к занятию студент, мог приступить к самостоятельному изучению гистологических препаратов. Далее шло описание самих препаратов. Указывались его название, вид окраски, увеличение, при котором нужно в данном случае осуществлять микроскопирование. Главной частью было задание – что конкретно студент должен найти. И так – по каждому препарату, будь то препарат уникальный, демонстрационный, выставленный на специально оборудованном преподавательском столе, или рутинный, выдававшийся каждому студенту. В конце приводились ссылки на учебники, по которым следовало заниматься (учебника В.Г.Елисеева ещё не было), и контрольные вопросы, на которые в конце занятия студент должен уметь ответить. Иллюстративная часть (122 рис.) содержала по всем разделам курса в черно-белом изображении схемы, рисунки, микро- и ультрамикротофотографии. Большинство иллюстраций являлись оригинальными, взятыми из только что вышедшего Атласа или готовящегося к выходу в свет Учебника. Всё это хорошо сочеталось между собой и дополняло текст пособия. Не удиви-

тельно, что по такому Практикуму стало легче изучать гистологию не только зарубежным студентам. Его быстро освоили и соотечественники. Пособие получило всеобщее признание и послужило прототипом для многочисленных гистологических Практикумов в будущем.

Иными словами, по инициативе профессора В.Г.Елисеева был создан комплекс учебных пособий, и современники отмечали их своевременность и большое значение. С этого времени в высших медицинских учебных заведениях Советского Союза стала внедряться клиническая направленность гистофизиологического принципа преподавания гистологии как предмета.

\*\*\*

## **НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АКАДЕМИКОВ ПЕТЕРБУРГСКОЙ АН К.Э.БЭРА, Х.Г.ПАНДЕРА И Ф.В.ОВСЯННИКОВА В XIX ВЕКЕ В ОРЕНБУРГСКОМ КРАЕ**

*Н.Н.Шевлюк*

Оренбургская государственная медицинская академия  
ПНИЛ “Нейроэндокринная регуляция взаимодействий про- и эукариот”  
Оренбургского филиала Южно-Уральского научного центра РАН  
Лаборатория функциональной морфологии клетки Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (Оренбург)

Исследования природы Оренбургского края, начавшиеся в XVIII веке и активно продолжавшиеся в последующие столетия, совершались трудами многих выдающихся учёных. В данной статье кратко излагаются малоизвестные страницы научной деятельности академиков Петербургской Императорской академии наук К.Э.Бэра, Х.Г.Пандера и Ф.В.Овсянникова, внёсших неоценимый вклад в изучение естественных богатств Оренбургского края.

Выдающийся естествоиспытатель, академик Петербургской АН (с 1829) Карл Эрнст (Карл Максимович) Бэр (1792 - 1876) родился в имении Пийб (ныне Республика Эстония). Стремительно и блистательно начав в Германии научную карьеру в качестве эмбриолога, К.Э.Бэр быстро выдвинулся в число крупнейших специалистов в этой области естествознания. Он впервые описал яйцеклетку млекопитающих (1827). Его сравнительно-эмбриологические исследования 20-х – начала 30-х годов XIX века способствовали утверждению и развитию теории зародышевых листков. Выдвинутый им закон зародышевого сходства явился одним из фундаментальных оснований для последующих выяснений связей между онто- и филогенезом. Однако по приезду в Россию К.Э.Бэр практически прекратил заниматься проблемами эмбриологии (Светлов П.Г., 1973) и стал разрабатывать

вопросы географии, антропологии, этнографии, ихтиологии. Он был организатором и участником ряда экспедиций в различные регионы России.

Оренбургский край привлёк внимание К.Э.Бэра сразу же после его переезда из Германии в Россию. В конце 30-х годов XIX века К.Э.Бэр запланировал экспедицию в Оренбургский край (на Аральское море) для комплексного исследования побережья Арала, изучения флоры и фауны региона. Но эта экспедиция в силу ряда причин не состоялась. В 50-е годы XIX века К.Э.Бэр плодотворно работал на Каспии и в прилегающих к нему регионах Оренбургского края. Каспийская экспедиция К.Э.Бэра продолжалась 4 года и была посвящена изучению состояния рыболовства в Каспийском море и в реках, относящихся к бассейну Каспийского моря (Волга, Урал и др.).

14 июня 1853 года К.Э.Бэр выехал из Москвы и через 2 месяца прибыл в Астрахань. В первый год работы К.Э.Бэр и его сотрудники исследовали осеннее рыболовство на Волге и Мангышлаке. Второй год работы был посвящён изучению северного Каспия, третий год – южного Каспия, а четвёртый год – изучению западного берега Каспия, рек Урала и Маныча. В марте 1857 года К.Э.Бэр вернулся в Петербург. Под руководством К.Э.Бэра небольшая по составу и скудно снаряжённая экспедиция в условиях трудного перемещения по тогдашней России выяснила экологические условия существования промысловых рыб в огромном бассейне, установила места их нереста, проследила миграции рыб, определила причины колебания численности некоторых видов рыб. О размахе работ Каспийской экспедиции можно судить по тому, что её деятельность не ограничивалась только изучением рыб, но затрагивала также и вопросы биологии многих других организмов, в частности, беспозвоночных (ракообразных, моллюсков и др.), рептилий, птиц и млекопитающих.

На основании результатов работы Каспийской экспедиции были разработаны конкретные меры по оптимизации рыболовства в регионе. Материалы этой экспедиции были использованы К.Э.Бэром при рассмотрении вопросов о геологическом прошлом Каспийского бассейна. В печатном виде результаты работы экспедиции под руководством К.Э.Бэра составили четырёхтомный труд "Исследования о состоянии рыболовства в России (Санкт-Петербург, 1860–1861 гг.). Кроме того, результаты экспедиции отражены в 9 очерках (9-й – не закончен), которые К.Э.Бэр назвал "Каспийские исследования".

Христиан Генрих (Христиан Иванович) Пандер (1794–1865) – выдающийся эмбриолог, сравнительный анатом, палеонтолог и геолог, академик Петербургской АН в 1826–1827 гг. (адъюнкт с 1821, экстраординарный академик с 1823) родился в Риге. С 1821 по 1827 г. работал в Петербургской АН. В 1827–1842 годах он жил в своём имении в

Прибалтике, занимаясь хозяйством и проводя палеонтологические исследования на территории различных регионов Прибалтики. С 1842 г. поступил на службу в Горный департамент.

В начале своей научной деятельности он занимался проблемами раннего эмбриогенеза позвоночных и подробно проследил формирование зародышевых листков и их дальнейшую дифференцировку, определено значение каждого зародышевого листка в формировании органов. Результаты этих исследований отражены в работе Х.Г.Пандера "Материалы к истории развития цыплёнка в яйце" (1817), опубликованной на латинском, а затем на немецком языках. Эта работа оказала большое воздействие на дальнейшее развитие эмбриологических исследований в России и поставила его в число основоположников современной научной эмбриологии.

По приезду в Россию Х.И.Пандер перестал заниматься эмбриологией, и основными в сфере его научных интересов стали вопросы геологии и палеонтологии. За время работы в Горном департаменте им были выполнены геологические описания ряда регионов России. Палеонтологические исследования Х.Г.Пандера посвящены изучению палеозойских отложений на территории Российской империи. Им изучены силурийские и девонские рыбы Прибалтики, составлена систематика силурийских беспозвоночных из окрестностей Петербурга.

Исследования на территории Оренбуржья Ж.Г.Пандер проводил в 1820–1821 годах, когда он участвовал в составе дипломатической миссии, отправленной из Оренбурга в Бухару. Результаты его исследований природы местностей, по которым проходил маршрут этого дипломатического посольства, отражены в книгах и статьях, опубликованных на немецком и французском языках в 20-е годы XIX века. В этой поездке Х.Г.Пандер собрал обширный материал по флоре и фауне Оренбургского края. В частности, в опубликованной в 1826 году на французском языке большой статье он даёт общую естественно-географическую характеристику юго-восточной части Оренбургского края, а также приводит описание найденных видов (в том числе и ранее неизвестных науке) растений и животных (млекопитающих, главным образом, грызунов, рептилий, птиц, насекомых). Впоследствии из числа собранных им новых видов в честь Х.Г.Пандера были названы новый род и вид птиц (*Podoces Panderi*) и новый вид жуков (*Callisthenes Panderi*).

Овсянников Филипп Васильевич (1827–1906) – отечественный физиолог, зоолог и гистолог, академик Петербургской АН с 1864, (адъюнкт с 1862, экстраординарный академик с 1863) родился в Петербурге в семье купца.

Наиболее известны научные исследования Ф.В.Овсянникова, посвященные проблемам физиологии, гистологии и эмбриологии. Ему принадлежат труды по изучению механизмов нервной регуляции дыхания и кро-

воображения. В частности, в 1871 году он установил наличие сосудодвигательного центра в продолговатом мозге кролика.

В Оренбургском крае Ф.В.Овсянников занимался научными исследованиями в период 1856–1857 гг., когда он по направлению Министерства внутренних дел принимал участие в работе Каспийской экспедиции под руководством академика К.Э.Бэра и занимался изучением состояния рыбных запасов и рыболовства в Каспийском море, а также в реках бассейна Каспийского моря (Волга, Урал и их притоки). В дальнейшем, работая в Казанском и Петербургском университетах и Петербургской академии наук, Ф.В.Овсянников продолжал разрабатывать и научные проблемы, интерес к которым возник у него в период работы в Оренбургском крае (проблемы рыболовства и рыбоводства, в том числе вопросы искусственного разведения стерлядей). Ряд его публикаций посвящён и другим вопросам сельского хозяйства, в том числе, проблемам плодоводства.

\*\*\*



## МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

### МЫШЕЧНАЯ ОБОЛОЧКА ПИЩЕВОДА РЕПТИЛИЙ И МЛЕКОПИТАЮЩИХ: ЭВОЛЮЦИОННО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ

*Д.В.Баженов, М.Б.Петрова*  
Тверская медицинская академия

**Цель:** изучить особенности строения мышечной оболочки пищевода рептилий и млекопитающих и выявить закономерности ее эволюционной трансформации в связи с характером питания.

**Материалы и методы:** изучены гистологические препараты пищеводов представителей рептилий и млекопитающих, различающихся по характеру пищи.

**Результаты.** У рептилий мышечная оболочка пищевода характеризуется гетероморфностью структуры и сочетает два типа тканей (гладкую и поперечнополосатую). Она содержит два слоя сократительных элементов, имеющих различную ориентацию. В верхних отделах пищевода рептилий внутренний слой характеризуется продольным расположением структур, а наружный отличается их кольцевым направлением. В средних и нижних отделах органа происходит не только смена типа ткани, но изменяется и расположение ее сократительных элементов. Оба слоя образованы гладкой мышечной тканью и циркулярным является внутренний слой. Наружный слой мышечной оболочки пищевода пресмыкающихся на всем протяжении органа не является сплошным, представлен отдельными мышечными пучками. Толщина стенки пищевода рептилий имеет различные значения по ходу органа, причем для всех представителей таксона характерны ее максимальные параметры на участке перехода в желудок. Абсолютная толщина мышечной оболочки пищевода также варьирует, принимая самые большие значения на границе пищевода с глоткой и желудком. Особенно это явление сильно выражено у змей и кайманов.

У млекопитающих выявлена зависимость структуры мышечной оболочки пищевода от пищевых пристрастий. У хищников она отличается гетероморфностью строения и представлена исчерченной мышечной тканью в шейном и грудном отделах органа, а в брюшном – гладкой. Степень развития мышечной оболочки пищевода варьирует по длине органа и максимальна на границе с глоткой и желудком. По нашему мнению, эта специфика организации мышечной оболочки пищевода плотоядных млекопитающих является физиологичной, т.к. создает возможность для плавного

перехода крупных пищевых комков в желудок. Изменение скорости пассажа пищи стало возможным именно благодаря гладкомышечной ткани, которая отличается более низкой сократительной активностью по сравнению с исчерченной.

Растительоядные млекопитающие (грызуны), занимающие более высокую ступень в эволюции млекопитающих, характеризуется мономорфностью организации мышечной оболочки, что проявляется в присутствии исключительно исчерченной мышечной ткани в стенке пищевода. Степень развития мышечной оболочки по длине органа у растительоядных грызунов варьирует незначительно. У всеядных млекопитающих (парнокопытные – свинья) обнаруживаются признаки сходства в структуре пищевода, как с хищниками, так и травоядными. В стенке пищевода представителей этой пищевой группы, как у клетчаткоядных, присутствует только один тип ткани – поперечнополосатая на всем протяжении органа.

**Выводы.** Организация мышечной оболочки пищевода рептилий и млекопитающих определялась целым рядом факторов. Пресмыкающиеся преимущественно плотоядные животные, с гомодонтным типом зубной системы, они заглатывают добычу целиком, либо крупными фрагментами. Присутствие поперечнополосатой ткани в верхних отделах пищевода пресмыкающихся обусловлено появлением трахеи. Именно в верхней части пищевода, где он контактирует с трахеей, требуется значительная скорость перемещения пищевого комка, которую может обеспечить исчерченная мышечная ткань. Впервые появившаяся гетеродонтная зубная система и твердое небо у млекопитающих, дает им возможность дышать во время жевания. Комплекс этих факторов обеспечивает предварительную механическую обработку пищи с помощью зубов в ротовой полости. В связи с этим у млекопитающих в пределах класса происходит дифференцировка структуры мышечной оболочки пищевода по типу ткани, а, следовательно, и по времени физиологического пассажа пищи, который исходно определяется величиной пищевого комка. У более архаичных отрядов млекопитающих (хищных), также как у их предков (рептилий), мышечная оболочка образована поперечнополосатой тканью на участке контакта пищевода с трахеей. Но в связи с удлинением последней исчерченная мышечная ткань распространена не только в шейном, но и грудном отделах пищевода хищников. Изменение пищевой специализации (переход к вегетарианству и всеядности) и, связанное с этим уменьшение размеров пищевого комка у грызунов и парнокопытных привело к сохранению исчерченной мускулатуры на всем протяжении пищевода.

\*\*\*

## ДВУЯДЕРНЫЕ ГЛАДКИЕ МИОЦИТЫ АРТЕРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*А.Н.Гансбургский, С.В.Шорманов, А.В.Яльцев, Н.Л. Овчинников*  
Ярославская государственная медицинская академия

Исследование гладких миоцитов сосудов головного мозга в норме и при нарушениях гемодинамики представляет теоретический и практический интерес, так как от состояния структурных компонентов средней оболочки церебральных артерий во многом зависит поступление крови к данному отделу ЦНС. Ранее нами показано, что при моделировании гипертензии в средней оболочке мозговых артерий увеличивается количество двуядерных миоцитов. Однако в опубликованных работах не проводилась детальная морфологическая оценка двуядерных элементов.

**Цель** исследования – морфометрический анализ двуядерных гладких миоцитов средней оболочки артерий большого мозга в норме и при артериальной гипертензии, обусловленной экспериментальной коарктацией аорты.

**Материалы и методы.** Коарктацию аорты получали оперативным путем на 10 щенках по ранее разработанной методике (А.В.Яльцев, 2002). Через 6 месяцев животных выводили из эксперимента кровопусканием под наркозом. В качестве контроля использовали 6 собак. Изолированные миоциты меди мозговых артерий получали методом щелочной клеточной диссоциации. Препараты окрашивали гематоксилином с эозином и по Фельгену. Учитывали долю двуядерных форм в популяции гладких миоцитов в норме и при гипертензии. Винтовым окуляр-микрометром измеряли линейные параметры ядра и цитоплазмы, а также вычисляли их площадь и объем. Цитофотометрический анализ проводили на сканирующем спектрофотометре. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики.

Проведенное исследование позволило установить, что в условиях гипертензии в средней оболочке церебральных артерий наблюдается значительное увеличение в популяции гладких миоцитов доли двуядерных элементов (в 15 раз по отношению к контролю). Результаты кардио- и цитометрии двуядерных миоцитов в контроле показали, что отклонения в их размерах были минимальные, объем клеток не превышал  $50\ 000\ \text{мкм}^3$ . В условиях гипертензии наблюдается увеличение длины и поперечного сечения двуядерных миоцитов, и их ядер. При этом объем изучаемых структур значительно возрастал и включал субпопуляцию средних ( $50\ 000 - 100\ 000\ \text{мкм}^3$ ) и больших (более  $100\ 000\ \text{мкм}^3$ ) двуядерных лейомиоцитов. Содержание ДНК в ядрах изучаемых клеток в контроле и в условиях гипертензии практически не изменялось. Необходимо отметить, что в одноядерных

гладких миоцитах меди мозговых артерий обнаруживалось значительное количество делящихся митозом клеток.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что при повышении давления крови в средней оболочке артерий головного мозга отмечается пролиферация гладких миоцитов, увеличение количества и размеров двуядерных клеток.

\*\*\*

## **ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ЧАСТОТУ КЛЕТОК С МИКРОЯДРАМИ В ФОЛЛИКУЛЯРНОМ ЭПИТЕЛИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС**

*А.В.Павлов, Т.В.Кораблева*

Ярославская государственная медицинская академия

Одним из информативных и быстрых способов индикации цитогенетических повреждений является микроядерный тест, основанный на подсчете количества интерфазных клеток с добавочными ядерными тельцами (микроядрами); последние образуются из изолированных фрагментов или целых хромосом в результате генотоксического действия кластогенов (факторов, вызывающих разрывы хромосом) и анеугенов (повреждающих митотический аппарат) во время предшествующего митоза [6, 7].

В серии проведенных на кафедре гистологии ЯГМА исследований показано, что микроядерный тест на модели предварительно стимулированных к размножению фолликулярных тироцитов в опытах *in vivo* является информативным методом оценки интенсивности влияния генотоксических агентов на паренхиму щитовидной железы (ЩЖ), позволяющим выявлять кумулятивный эффект субпороговых доз мутагенов [1, 2, 3]. Наряду с этим в растущих клеточных популяциях подсчет содержания клеток с микроядрами позволяет оценить также и уровень латентных повреждений генома клеток, накапливающихся с возрастом, что наглядно продемонстрировано на примере гепатоцитов [4, 5]. Применительно к тиреоидному эпителию подобные наблюдения в литературе отсутствуют.

**Целью** настоящей работы явилось изучение частоты появления тироцитов с микроядрами в паренхиме щитовидной железы лабораторных крыс на протяжении постнатального онтогенеза.

**Материалы и методы.** Изучена ЩЖ 30 лабораторных белых крыс разного возраста (новорожденные, 1, 6, 12 и 30 мес.), содержащихся в стандартных условиях кафедрального вивария. Животных умерщвляли парами эфира. Тироциты изолировали путем диссоциации фрагментов ЩЖ в 0,25% растворе коллагеназы для панкреатических островков (Sigma, USA)

при 37° в течение 2-2,5 ч. Мазки клеток ЩЖ фиксировали этанолом, окрашивали по Фельгену или галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону с подкраской цитоплазмы светлым зеленым, подсчет частоты микронуклеированных тироцитов проводили в 1-2 тыс. клеток у животного.

**Результаты.** Спонтанный уровень микроядер в тиреоидном эпителии новорожденных составил  $0,11 \pm 0,03\%$ . К 30 дню жизни концентрация аберрантных клеток в популяции удваивается ( $0,23 \pm 0,07\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с новорожденными). На этом уровне частота микронуклеированных тироцитов сохраняется на протяжении первого года жизни ( $0,25\%$  у 6-месячных,  $0,32\%$  – у 12-месячных крыс;  $p > 0,05$  по сравнению с 30 сут.). У старых животных (30 мес.) содержание аберрантных тироцитов значительно возрастает до  $0,74 \pm 0,19\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с предыдущими сроками).

В отсутствии воздействия внешних мутагенов на экспериментальных животных уровень микронуклеированных элементов в популяции зависит от количества нерепарируемых повреждений ДНК в ядре интерфазных клеток и от интенсивности клеточного деления (поскольку именно во время митоза латентные повреждения генома визуализируются феноменом микронуклеации). Клеточное деление в тиреоидной паренхиме крыс наиболее выражено в течение первых 3-4 недель после рождения с максимумом на 5-7 день ( $3-3,5\%$ ), начиная с 6-месячного возраста на протяжении всей последующей жизни животных величина митотического индекса тироцитов стабилизируется на уровне  $0,1-0,3\%$ .

**Таким образом,** наблюдаемый выраженный рост частоты аберрантных тироцитов у старых животных может однозначно свидетельствовать о возрастном накоплении в железистом эпителии ЩЖ нерепарируемых дефектов генома. В свете современных представлений о важной роли генетических повреждений тироцитов в инициации процессов их неопластической трансформации [9], полученные нами данные хорошо коррелируют с наблюдениями [8] о существенном росте частоты спонтанных опухолей ЩЖ до 5% у старых (109-недельных) крыс.

### Литература

1. Гансбургский М.А. Анализ клеток с микроядрами в оценке пролиферации эпителия щитовидной железы: Автореф. дисс. канд. мед. наук., М., 2005. – 20 с.
2. Павлов А.В., Гансбургский А.Н., Шашкина М.В., Гансбургский М.А. // В кн.: Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды – Сыктывкар: Уральское отд. РАН, 2001. – С. 230-231.
3. Павлов А.В., Гансбургский А.Н., Гансбургский М.А. // Бюлл. exper. биол. – 2005. – Т. 140, № 12. – С.695-697.
4. Урываева И.В., Делоне Г.В. // Онтогенез.– 1992. – Т. 23, № 4. – С. 370-377.
5. Урываева И.В., Маршак Т.Л., Захидов С.Т. и др. // Доклады РАН. – 1999. – Т. 368, № 5. – С.703-705.
6. Fenech M. // Mutat. Res. – 2000. – Vol .455, N.1-2. – P.81-95.
7. Schmid W. // Mutat. Res. –1975. – Vol. 31. – P. 9-15.

8. *Takaoka M., Terannishi M., Furukawa T. et al. // Exp.Anim. – 1995. – Vol. 44, N.1. – P. 57-62.*
9. *Tallini G. // Endocrinol. Pathol. – 2002. – Vol. 13, N. 4. – P. 271-288.*

\*\*\*

## **ПЛАСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СКЕЛЕТНЫХ МИОЦИТОВ ПРИ УДЛИНЕНИИ КОНЕЧНОСТИ ПО МЕТОДУ ИЛИЗАРОВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Н.К. Чикорина, М.С. Сайфутдинов*  
ФГУН РНЦ «ВТО», Курган

Целью работы явилось изучение ультраструктурных изменений миоцитов скелетных мышц голени в сочетании с электрофизиологическими коррелятами их функционального состояния при удлинении конечности по методу Илизарова в эксперименте.

**Материал и методы.** Объектом исследования служили мышцы голени 46 взрослых собак, которым удлиняли голень методом дистракционного остеосинтеза с темпом 1мм за 4 приёма. Животных выводили из опыта через 5 суток после операции, на 7, 14, 21, 28-е сутки дистракции, 30-е сутки фиксации голени в аппарате и через 1 месяц после снятия аппарата. Удлинение голени при этом составило 20% первоначальной длины конечности.

Эксперименты проведены в клинике животных РНЦ «ВТО» А.А.Шрейнером и С.А.Ерофеевым. Содержание животных, оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли согласно приказу МЗ СССР №775 от 12.08 1977.

Кусочки ткани для электронно-микроскопического исследования обрабатывали по общепринятым методикам. Ультратонкие срезы изучали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа фирмы JEOL. М-ответы мышц голени получали при супрамаксимальном раздражении седалищного нерва с помощью ЭМГ-системы DISA-1500 фирмы DANTEC (Дания).

**Результаты.** Оперативное вмешательство и иммобилизация фрагментов берцовых костей в течение 5 суток со дня операции не вызывали особых изменений в ультраструктуре миофибрилл исследуемых мышц, за исключением деформации Z-линии отдельных саркомеров. Более чувствительными оказались органеллы, обеспечивающие жизнедеятельность клетки: в подсарколеммных зонах отдельных миоцитов наблюдались расширенные вакуолизированные цистерны саркоплазматической сети, а также митохондрии с гомогенизированным матриксом или палочковидными кристами и дополнительными мембранами в межкristном пространстве. Отчётливые изменения миоцитов на электронограммах были отмечены через

14 суток distraction. В части мышечных волокон наблюдалось взаимное смещение Z-линий в соседствующих миофибриллах, что придавало им дугообразный или штыкообразный вид. В ядрах миоцитов наблюдался полиморфизм распределения гетерохроматина, а также их размеров и формы. Среди митохондрий разнообразной величины и формы встречались содержащие электронно-плотные гранулы, диаметром до 30нм, и делящиеся почкованием. Мегамитохондрии и накопление таких гранул в органеллах свидетельствуют о нарушении митохондриального транспорта и отмечены при миопатиях различной этиологии. Гиперплазия гладкого эндоплазматического ретикулула миоцитов сопровождалась увеличением количества плазматических мембран с образованием различных концентрических структур, что в сочетании с увеличенным объёмом профилей пузырьков и цистерн пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи) является проявлением интенсивного синтеза и секреции продуктов метаболизма. В подсарколеммных участках саркоплазмы обнаруживалось множество свободных рибосом и полисом. Через 21-28 суток distraction описанные изменения части миоцитов продолжали прогрессировать. Разрушались и укорачивались саркомеры с утратой единых Z-линий и H-зон, соединением А- и I-дисков, отмечен очаговый лизис миофибрилл. Параллельно с деструктивными изменениями с целью сохранения биологического равновесия клетки шли процессы фагоцитоза – появление вторичных лизосом. В миоцитах с менее изменённой организацией миофибрилл в подсарколеммной зоне саркоплазмы отмечалось значительное расширение и слияние пузырьков комплекса Гольджи. Наблюдался активный синтез миофиламентов на свободно лежащих в саркоплазме полирибосомах и рибосомах цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулула. Полиморфизм мышечных ядер и равномерное распределение эухроматина в кариоплазме, гипертрофия элементов комплекса Гольджи, а также появление гранулярного эндоплазматического ретикулула, большого числа полирибосом и миофиламентов в подсарколеммных зонах в части мало изменённых миоцитов указывало на активизацию в них биосинтетических процессов миофибриллогенеза. Амплитуда М-ответов на 28 день distraction икроножной и передней большеберцовой мышц оперированной конечности была снижена по сравнению с исходным уровнем на 58,2% и 61,1% ( $P < 0,05$ ). Через 30 суток фиксации голени в аппарате в подсарколеммных и околоядерных зонах отдельных миоцитов сохранялось значительное количество мелких митохондрий, рибосом и полирибосом, активно синтезирующих миофиламенты. Большинство эухроматических ядер миоцитов имели увеличенные в объёме ядрышки, что свидетельствовало о высокой секреторной активности клеток. Такая же картина сохранялась и после снятия аппарата на отдельных участках мышечных волокон. Средние величины амплитуды М-ответов оставались ниже средних дооперационных значений, соответственно на 44,8% и

60,3%. Через месяц они оставались ниже дооперационного уровня на 49,2% и 60,7% соответственно, что объясняется незавершенностью процесса восстановления функциональных свойств возбудимых мембран двигательных единиц.

**Выводы.** Исследования показали, что гиперплазия ультраструктурных компонентов миома является материальной основой всего разнообразия проявлений функциональной активности и адаптационных реакций неповрежденного мышечного волокна, разворачивающихся в ходе регенерации скелетных мышц при удлинении голени экспериментальных животных.

\*\*\*

## **РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАДКОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ВЛАГАЛИЩА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАСТЯЖЕНИЯ**

*О.В.Шурыгина*

Самарский государственный медицинский университет

**Цель** исследования: провести изучение реактивных изменений гладкой мышечной ткани в условиях экспериментального растяжения.

**Материал и методы.** В работе были использованы половозрелые самки, которым проводилось дозированное чрезмерное растяжение стенок влагалища. Материал забирали на 1,3,5,7,10,15,20 и 30 сут. Используются методы световой микроскопии, щелочной диссоциации гладкой мышечной ткани с получением изолированных клеток и морфометрии.

**Результаты.** Чрезмерное дозированное растяжение влагалища приводит к неравномерному очаговому повреждению гладкой мышечной ткани. Поэтому, при рассмотрении реактивности мышечной ткани, следует учитывать наличие поврежденных, прираневых и неповрежденных зон миоцитов. Имеются морфологические отличия этих зон. Проведенный гистологический анализ динамики реактивных изменений мышечной оболочки стенки влагалища свидетельствует о том, что гладкие миоциты зоны повреждения, прираневой и неповрежденных зон по-разному реагируют на растяжение. В течение 1-3-х суток после растяжения светооптически выявляются очаги некроза в зоне повреждения. В зоны некротически измененных миоцитов проникает огромное количество зернистых лейкоцитов и макрофагов. В первые 7 суток после механического повреждения обнаруживается обильная инфильтрация форменными элементами крови. Цитоплазма поврежденных гладких миоцитов окрашивается неравномерно. Цитоплазма миоцитов прираневой зоны вакуолизируется. Межклеточное про-



странство расширяется и заселяется зернистыми лейкоцитами. Часть миоцитов гибнет. На 3-5-е сутки эксперимента в пространства между гибнущими миоцитами вырастают кровеносные сосуды. На 5-е сутки после повреждения в приранеовой зоне обнаруживаются малодифференцированные отростчатые клетки веретеновидной формы, которые вырастают в зону повреждения. На 5-7-е сутки в поврежденных зонах деструктивные процессы сохраняются, происходит фагоцитоз поврежденных клеток. Количество растущих кровеносных сосудов визуально увеличивается. В неповрежденной зоне структурная организация мышечной оболочки не претерпевает существенных изменений. Встречаются гладкие мышечные клетки с фигурами митоза, но после 10-х суток их количество существенно снижается. Это согласуется с данными В.Я.Бродского, И.В.Урываевой (1981), Г.Н.Суворовой (2001), что в реактивно измененных гладких миоцитах специфический продукт дифференцировки – миофиламенты блокируют завершение митотического цикла. Происходит блокировка конечных стадий митоза. На 10-15-е сутки после растяжения в мышечной оболочке встречаются реактивно измененные гладкие миоциты, погибшие клетки лизируются. На 20-30-е сутки после травмы в зоне регенерата между пучками гладких мышечных клеток располагается соединительная ткань с грубыми коллагеновыми волокнами. Прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани между волокнами гладкой мышечной ткани толще, чем в контроле.

Морфометрические данные свидетельствуют о том, что популяция гладких миоцитов мышечной оболочки стенки влагалища гетероморфна. Гладкие миоциты отличаются друг от друга размерами, формой. Некоторые из них имеют веретеновидную форму, др. – отростчатую. В целом популяция представлена тремя группами клеток: малые, средние и большие миоциты. Доминирующей является популяция средних миоцитов (60%), что согласуется с данными А.Л.Зашихина, Ю.В.Агафонова и др. (2001) о структуре популяции гладких мышечных клеток внутренних органов человека и лабораторных животных.

\*\*\*

## **ЕЩЕ РАЗ О ВОЗМОЖНОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

*Н.В.Ямщиков*

Самарский государственный медицинский университет

В отечественной литературе 20-го столетия преобладает точка зрения, согласно которой кардиомиоциты являются терминально дифференцированными клетками и поэтому не могут пролиферировать. Данные клиниче-

ских наблюдений подтверждали представления о неспособности миокарда регенерировать. Широкое внедрение новых иммунофлюоресцентных методов выявления белков-маркеров позволило строго идентифицировать кардиомиоциты среди других клеток сердца и одновременно зафиксировать появление в этих клетках специфических белков, участвующих в пролиферации ДНК. Установлено также, что кардиомиоциты млекопитающих не являются бессмертными. Эти клетки в онтогенезе погибают путем некроза и апоптоза. В литературе последних лет показано, что некротические процессы (инфаркт миокарда) приводят к усилению пролиферативной активности кардиомиоцитов пограничных зон. Поэтому возможен не только кардиокинез, но и цитокинез кардиомиоцитов. Имеются данные об активизации регенерации миокарда при ишемической и дилатационной кардиомиопатии. Однако многие вопросы пока остаются без ответа. Не ясен источник делящихся кардиомиоцитов, роль стволовых клеток, роль внешних воздействий в регуляции пролиферации кардиомиоцитов.

\*\*\*

## НЕРВНАЯ ТКАНЬ, НЕРВНАЯ СИСТЕМА

### ВЕРОЯТНЫЙ МЕХАНИЗМ ЭНЕРГОБЕСПЕЧЕНИЯ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ С ПОМОЩЬЮ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

*П.Л.Гореликов, С.В.Савельев*  
НИИ морфологии человека, Москва

**Цель.** В настоящее время не вызывает сомнений то, что роль глиальных клеток в деятельности нервной ткани столь же значительна, как и роль нервных клеток. Одной из важных функций в настоящее время приписываемой глиоцитам, является осуществление ими энергообеспечения нейронов (Pellerin L., 2003; Serres S. et al., 2005;) Предполагается что, глиоциты через синаптические контакты поставляют нейронам лактат в качестве энергетического субстрата, поступление которого регулируется синаптической активностью самих нейронов. Существование рассматриваемого механизма относят исключительно только к структурам головного мозга. Вместе с тем актуальным является исследовать вопрос о возможности такого же механизма энергообеспечения нейронов в вегетативных ганглиях. С этой целью в условиях частичной и максимальной блокады Н-холинэргической синаптической передачи определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и её Н- и М изоформ в симпатических нейронах и сателлитных глиоцитах в краниальном шейном симпатическом ганглии (КШСГ).

**Материал и методы.** Объектом исследования служили кролики породы шиншилла. Блокаду ганглия создавали Н-холинолитиком димеколином в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг, создававших соответственно частичную и максимальную блокаду синаптической передачи. Материал брали в сроки максимального проявления блокады (Першин Б.Н., 1966). Активность ЛДГ, Н- и М-изоформ в исследуемых клетках определяли методом интегральной цитофотометрии на цитофотометре МИФ-1 на криостатных срезах после гистохимического окрашивания тетранитросиним тетразолием в режиме, позволявшем количественно оценить активность фермента (Брумберг В.А., Певзнер Л.З., 1975). В каждой серии опыта и в контроле анализировали по 150 нейронов и 200 – 300 сателлитных глиоцитов от 3-х животных. Применяли критерий Стьюдента с  $P = 0,05$  и метод наименьших квадратов.

**Результаты.** Установлено, что симпатические нейроны и сателлитные глиоциты различаются по изоферментному профилю ЛДГ. В нейронах Н-изоформа более активна ( $H/M = 1,38$ ), в глиоцитах, напротив, более активна М – изоформа ( $H/M = 0,69$ ). Полученные данные позволяют говорить

о наличии градиента в распределении лактата между симпатическими нейронами и сателлитными глиоцитами, так как Н-изоформа принимает участие в утилизации лактата, М-изоформа в его накоплении (Gladden L., 2004; Райдер К., Тейлор К., 1983). Таким образом, в симпатическом ганглии имеются такие же условия для осуществления транспорта лактата от глиоцитов к нейронам, как и в головном мозге (Bittar P. et al., 1996; Laughton J. et al., 2000). Блокада Н – холинэргической синаптической передачи вызывает в нейронах значительное уменьшение активности ЛДГ, Н- и М- изоформ. Принципиально важно, что эти изменения нарастают пропорционально степени блокирующего воздействия (т.е. меняются пропорционально числу заблокированных холинорецепторов) и статистически достоверно аппроксимируются линейными зависимостями. Это показывает, что параметры ферментативной системы ЛДГ напрямую зависят от функциональной активности Н-холинорецепторов симпатических нейронов. Напротив, в окружающих нейроны глиоцитах изменения происходят только с М-изоформой. Активность этой изоформы, как и в нейронах, по мере нарастания блокирующего воздействия значительно снижается, однако, у глиоцитов, в отличие от нейронов, не меняется активность Н –изоформы. Важно отметить, что, при этом, отношение Н/М у глиоцитов начинает сдвигаться в сторону нейронального. При частичной блокаде оно уже больше единицы, а при максимальной становится таким же, как у нейронов. Полученные изменения изоферментов глиальной ЛДГ определенно указывают на то, что синаптическая блокада Н –холинэргической передачи вызывает в сателлитных глиоцитах снижение выработки лактата и приводит к тому, что ферментативная система ЛДГ в целом начинает функционировать так же, как у интактных нейронов, а это означает, что процесс контролируется синаптической активностью.

**Выводы.** Сателлитные глиоциты, вероятно, являются источником лактата в энергообеспечении симпатических нейронов. Процесс контролируется самими нейронами через Н-холинэргические синапсы.

\*\*\*

# КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВНОГО СТВОЛА КРЫСЫ В СВЯЗИ С ВОЗРАСТНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

*А.Г. Гретен, И.Ю. Серебрякова, Е.И. Яковлева*

Нижегородская государственная медицинская академия

**Цель.** Определить количественные параметры основных структурных элементов преганглионарного нервного ствола верхнего шейного ганглия (ВШГ) крысы и оценить их изменения с возрастом.

**Материалы и методы.** Белых беспородных крыс-самцов распределили на 2 группы (N=5): возраст 4 месяца (весом 230 г) и 20 месяцев (весом 470 г). Для исследования брали преганглионарные нервные стволы ВШГ слева и справа. Морфометрические измерения осуществлялись на блендах в электронном микроскопе Morgagni 268 D фирмы FEI с использованием пакета программ AnalySIS. Производили тотальный подсчёт миелиновых нервных волокон и осевых цилиндров в составе безмиелиновых нервных волокон. Измеряли площадь поперечного сечения всего ствола в целом, всех миелиновых волокон и по 500 осевых цилиндров в безмиелиновых нервных волокнах в каждом случае. Подсчитывали общее количество ядер леммоцитов и фибробластов в срезе, а также определяли толщину периневрия. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 6.0. Достоверность показателей между группами оценивали с помощью one-way ANOVA-test.

**Результаты.** Площадь поперечного сечения преганглионарного ствола у молодых половозрелых крыс-самцов у основания ВШГ составляет в среднем  $14555.21 \pm 1255.16$  мкм<sup>2</sup> (разница между левым и правым стволами статистически недостоверна). С возрастом толщина преганглионара несколько снижается и составляет в среднем  $12171.12 \pm 1165.34$  мкм<sup>2</sup> слева и  $10332.35 \pm 1487.17$  мкм<sup>2</sup> справа. При этом количество миелиновых нервных волокон с возрастом достоверно увеличивается: у первой группы животных оно составляет в среднем  $80.5 \pm 10.3$  слева и  $88 \pm 21.2$  справа, а у второй группы  $106 \pm 15.4$  слева и  $134 \pm 29.8$  справа. Одновременно с этим наблюдается увеличение количества осевых цилиндров на 23-25% и становится равным у животных второй группы  $7407 \pm 448$  слева и  $6460 \pm 325$  справа. Разница между левым и правым стволом по данному показателю статически достоверна у обеих групп животных ( $p < 0,05$ ). Это увеличение коррелирует с некоторым увеличением количества ядер леммоцитов на поперечном сечении нерва и увеличением количества безмиелиновых нервных волокон.

Количественный анализ элементов стромы также выявил тенденцию к увеличению. Увеличивается толщина периневрия:  $1,1 \pm 0,3$  у молодых

животных и  $1,95 \pm 0,41$ , а также в 2 раза увеличивается количество ядер фибробластов. С возрастом количество слоев периневрия достоверно не изменяется, а толщина периневрия увеличивается за счет утолщения коллагеновых прослоек между ними.

Обращает на себя внимание тот факт, что с возрастом происходит, с одной стороны, увеличение количества миелиновых и безмиелиновых нервных волокон, с другой стороны, уменьшается площадь поперечного сечения нервного ствола в целом. Вероятно, это связано с теми изменениями, которые претерпевают нервные волокна. Анализ морфометрических параметров всех нервных волокон выявил следующее. Миелиновые волокна по площади поперечного сечения были распределены на 3 группы: мелкие (до  $3,0 \text{ мкм}^2$ ), средние ( $3,01-7 \text{ мкм}^2$ ) и крупные (более  $7 \text{ мкм}^2$ ). У молодых животных мелкие миелиновые волокна составляют в среднем 8-10%, средние – 65-75% и крупные – 15-25%. У старших животных это соотношение меняется: мелкие – 20-30%, средние – 60-70%, крупные – 6-10%. При этом среди крупных волокон у молодых животных встречаются волокна площадью от 30 до  $70 \text{ мкм}^2$ . Подобного размера волокна у старых животных не встречались вообще. Размеры крупных волокон у этих животных не превышали  $24 \text{ мкм}^2$ . Аналогичная тенденция наблюдалась и в связи с немиелиновыми волокнами. Осевые цилиндры в составе безмиелиновых нервных волокон у молодых животных имеют округлую форму на поперечном сечении и их размеры варьируют от 0,12 до 2,56, но большинство из них составляет в среднем  $0,78 \pm 0,14 \text{ мкм}^2$ . У животных старшего возраста осевые цилиндры имеют неровную поверхность, и количество мелких осевых цилиндров значительно увеличивается.

**Выводы.** Среди морфометрических методов исследования для изучения процессов, происходящих в нервном стволе, наиболее адекватными и значимыми являются тотальный подсчет его структурных элементов. Настоящим исследованием выявлено, что строение преганглионарного симпатического ствола ВШГ белой крысы отличается слева и справа по количеству осевых цилиндров в составе безмиелиновых нервных волокон, поэтому при экспериментальных исследованиях сторона, контрлатеральная стороне повреждения, не может являться контрольной. Определены также количественные параметры, характеризующие возрастные изменения в изучаемом объекте, а именно: достоверно увеличивается количество как миелиновых, так и безмиелиновых нервных волокон, при этом происходит уменьшение площади их поперечного сечения и, как следствие, изменяется распределение их по размерным группам.

\*\*\*

# БИОГЕННЫЕ АМИНЫ В СИСТЕМЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ ПОЛОВОГО ЦИКЛА

*Диндяев С.В., Виноградов С.Ю.*

Ивановская государственная медицинская академия

Динамика мышечного тонуса матки в течение полового цикла зависит от сложного комплекса нейрогуморальных воздействий и особенностей внутриклеточных метаболических процессов в миометрии, определяющих степень поляризации гладких миоцитов и изменение их возбудимости в ответ на действие биогенных аминов (Абрамченко В.В., Капленко О.В., 2000). В патологии женской репродуктивной системы особое место занимают заболевания матки, особенно нарушения ее сократительной функции. Актуален вопрос о функциональных взаимоотношениях матки и перитонеальной жидкости. Являясь спланхногенной внутриполостной биоактивной жидкостью организма, последняя реагирует на все изменения в генеративном аппарате женщины.

**Цель работы:** дифференцировать основные биоаминопозитивные структуры матки крыс, изучить динамику и корреляционные связи изменений содержания серотонина, катехоламинов и гистамина в перитонеальной жидкости и периферической крови крыс по периодам полового цикла.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 75 intactных беспородных самках крыс репродуктивного возраста в осенне-зимний период, распределенные по фазам эстрального цикла: ранний эструс, эструс, метаэструс, ранний диэструс, поздний диэструс, проэструс. Материал исследования: криостатные срезы матки, мазки перитонеальной жидкости и периферической крови.

Использованы:

1) флуоресцентно-гистохимический метод А.Бьерклунда (1972) в модификации В.Н.Швалева и Н.И.Жучковой (1987) и параформальдегидный метод Фалька-Хилларпа в модификации Е.М.Крохиной (1969) для выявления серотонина и катехоламинов;

2) флуоресцентно-гистохимический метод Кросса-Эвена-Роста для дифференцировки гистамина. Материал изучался на люминесцентном микроскопе ЛЮАМ-ИЗ с набором светофильтров, адекватных режиму флуоресценции биоаминов. Цитоспектрофлуориметрию производили при помощи фотометрической насадки ФМЭЛ-1А с интерференционным фильтром 8 (525 нм) для определения серотонина, с фильтром 7 (517 нм) для гистамина и с фильтром 6 (480 нм) для катехоламинов.

**Результаты.** В различных оболочках матки нами дифференцированы биоаминопозитивные структуры – симпатические нервные волокна, тучные клетки, макрофаги и эпителиоциты. Волокна составляют периваскулярные

сплетения (ПВС), расположенные в стенке сосудов миометрия. Большинство ПВС представлены нервными волокнами с хорошо выраженными межварикозными участками и варикозными расширениями, обладающими изумрудно-зеленой флуоресценцией. В другом типе сплетений межварикозные участки нервных волокон выражены слабее, но имеются яркие варикозные утолщения. В оболочках матки (преимущественно, в эндометрии) выявляются также одиночные нервные волокна, большинство которых имеют топографическую связь с ПВС. В эндометрии ПВС отсутствуют, а редкие флуоресцирующие волокна выявляются только в его нижних слоях. Микроспектрофлуориметрически в симпатических нервных волокнах идентифицированы катехоламины и серотонин. Указанные нейромедиаторы обнаружены также в тучных клетках и макрофагах, большинство которых в миометрии располагается рядом с нервными волокнами. В эндометрии матки биогенные амины обнаружены также в эпителиоцитах и секрете маточных желез.

В результате цитоспектрофлуориметрического исследования нами установлено, что содержание исследуемых биогенных аминов в перитонеальной жидкости (тучные клетки и их микроокружение) и периферической крови (суммарное содержание в форменных элементах и плазме) динамично в течение эстрального цикла (см. рис.). В периферической крови наименьшее содержание биоаминов наблюдается в метаэструсе, в то время как максимальный уровень катехоламинов и гистамина приходится на поздний эструс, а серотонина – на ранний диэструс. В перитонеальных тучных клетках наиболее высокий уровень серотонина и катехоламинов наблюдается в ранний эструс, минимальный – в проэструс, наибольшее содержание гистамина, наоборот, отмечается в проэструс, а минимальное количество этого биоаминна приходится на метаэструс. Выявлена положительная линейная корреляция между уровнями серотонина и катехоламинов в крови, в перитонеальных тучных клетках и в их микроокружении по точкам зондирования во все периоды цикла.

Данные рангового (непараметрического) корреляционного анализа демонстрируют высокую степень положительного хроносопряжения изменений содержания в крови катехоламинов и гистамина ( $R=0,943$ ), серотонина и гистамина ( $R=0,886$ ), катехоламинов и серотонина ( $R=0,771$ ) в течение всего эстрального цикла.

Предыдущими нашими исследованиями (Диндяев С.В., 1990) выявлена параллель между сдвигами в гормональном балансе организма и уровнем насыщения биоаминпозитивных структур яичника моноаминами. Было показано, что нарастание эстрогенового фона и повышение гормонпродуцирующей активности яичников в фазу проэструса сопровождается значительным увеличением содержания серотонина и катехоламинов в структурах овариального внутриорганного комплекса биоаминового обес-



печения. Потребность яичников в повышенных концентрациях моноаминов перед овуляцией может объяснить выявленное в настоящем исследовании снижение уровня биогенных аминов в крови и перитонеальной жидкости в стадиях позднего диэструса и проэструса как отражение их полезной утилизации структурами гонад.

**Таким образом,** содержание катехоламинов, серотонина и гистамина в перитонеальной жидкости и периферической крови неравнозначно в течение периодов эстрального цикла. Динамика изменений концентрации

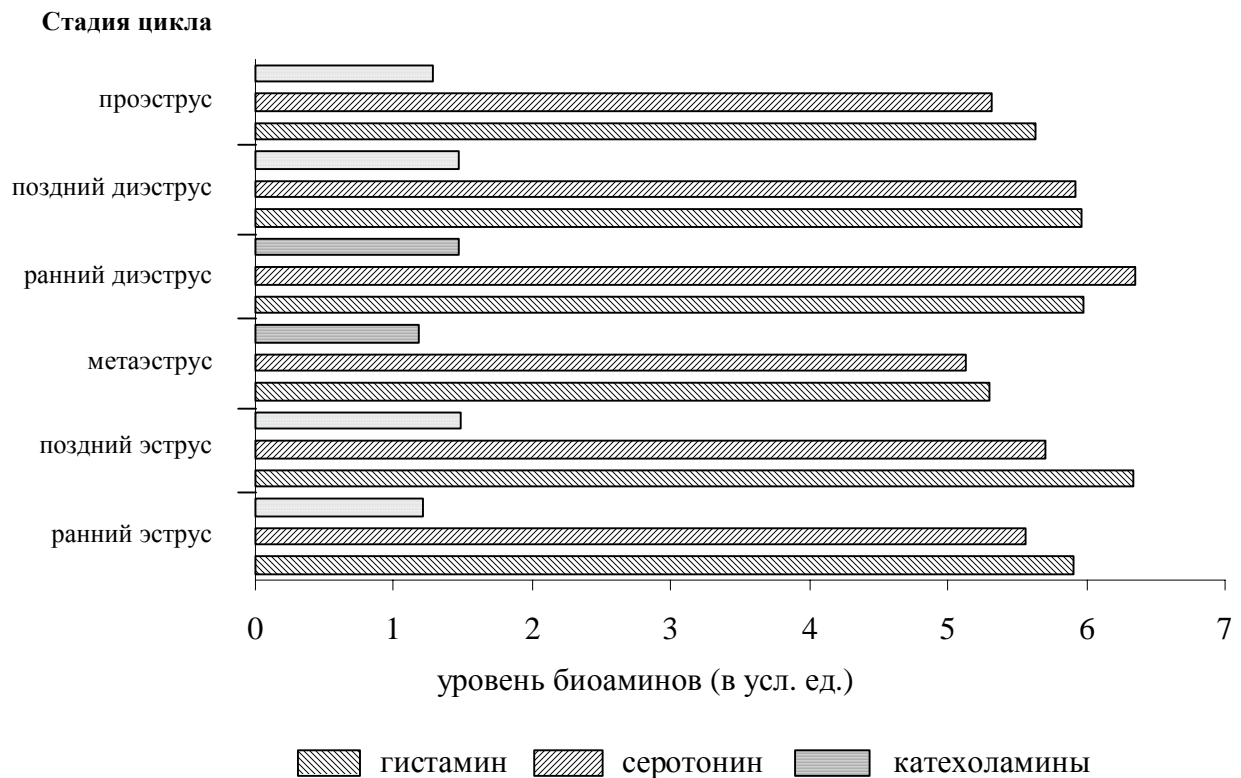


Рис. 1. Динамика содержания биогенных аминов в периферической крови крыс в течение эстрального цикла (в усл.ед.).

биоаминов в исследованных субстратах носит колебательный сопряженный во времени характер. Эта закономерность может отражать и определять интеграцию морфофункционального состояния крови, перитонеальной жидкости и органов репродуктивной системы при переходах организма на новые уровни гомеостаза, соответствующие фазам полового цикла.

\*\*\*

## К ВОПРОСУ О СОСТОЯНИИ СИСТЕМЫ СЫВОРОТОЧНЫХ АЛЬБУМИНОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ У ИНТАКТНЫХ И ВАГОТОМИРОВАННЫХ КРЫС

*Т.К. Дубовая, Г.В.Топчиева, А.Ю.Цибулевский, А.А.Древаль*  
Российский государственный медицинский университет, Москва

**Цель** настоящей работы – исследование состояния основных компарментов системы сывороточных альбуминов (СА) – альбуминов крови и печени (единственного источника СА в организме) – в условиях массивной кровопотери и роли нервного фактора в реакции системы СА на данное воздействие. Необходимость разработки данного вопроса продиктована следующими обстоятельствами. 1) При острой кровопотере происходит массивный выброс в кровоток разнообразных биологически активных веществ. Известно, что ведущую роль в связывании последних и доставке их к органам детоксикации (печени, почкам, кишечнику) играют СА. В этой связи логично предположить, что последствия кровопотери в значительной мере могут определяться функциональным состоянием системы СА. 2) Травмы, операции и др. воздействия, ведущие к потере крови, нередко сопровождаются нарушением целостности нервных проводников.

**Материал и методы.** В эксперименте использовано 57 беспородных белых крыс-самцов с исходной массой 180-210 г. 36 из них под эфирным наркозом производили двустороннюю поддиафрагмальную стволовую ваготомию, остальные служили контролем. У части ваготомированных (14 сут после операции) и интактных животных производили кровопускание из яремной вены в количестве 35 - 37 % от объема циркулирующей крови и умервщляли через 3, 10, 24 и 96 часов путем декапитации под легким эфирным наркозом. Образцы печени из левой доли подвергали светооптическому и гистохимическому исследованию. На полутонких срезах, полученных из кусочков органа, залитых в эпон-аралдит, и окрашенных смесью 0,1% раствора метиленового синего и 1% раствора буры (в соотношении 1:1), подсчитывали число так называемых темных гепатоцитов (ТГ). Число ТГ определяли в 10 полях зрения (при ув. 400). При работе пользовались сеткой Г.Г.Автандилова. На свежезамороженных срезах печени выявляли сукцинатдегидрогеназу методом Нахласа, цитохромоксидазу – методом Берстона, гликоген – с помощью ШИК-реакции. Количественный анализ препаратов производили микроденситометрическим методом на анализаторе изображения фирмы Видео-Тест-4. Концентрацию альбуминов в сыворотке крови измеряли спектрофотометрическим методом с использованием бромкрезолового зеленого. Результаты подсчетов и измерений подвергали статистической обработке по методам Р.Б.Стрелкова и Фишера-Стьюдента.

**Результаты.** Показано, что у исходно интактных крыс число ТГ составляло 33% от всей популяции гепатоцитов. Кривая, отражающая динамику их содержания в печени после кровопотери, имела одновершинный характер с максимумом в интервале 3 – 24 час. К концу изученного периода (4 сут) данный параметр возвращался к исходному значению.

Нарушение вагусной иннервации приводило к выраженному увеличению числа ТГ (на 45%) по сравнению с их содержанием в интактном органе. Кроме того, изменялась кинетика данного показателя в ответ на кровопотерю. Так, в период 3 – 24 час число ТГ существенно снижалось, а к 4 сут увеличивалось и возвращалось к исходному повышенному уровню (т.е. до кровопускания).

Определение концентрации СА в крови исходно интактных и ваготомированных крыс не выявило существенных различий. В течение первых трех час после кровопотери обнаруживалась отчетливая тенденция к снижению содержания СА в крови как у интактных, так и у ваготомированных крыс. Однако регистрируемые отклонения этого показателя не были статистически достоверными. В более поздние сроки (10 час – 4 сут) после кровопотери концентрация СА в крови животных обеих групп приближалась к исходному уровню. При этом тенденция к пониженному содержанию СА у денервированных животных сохранялась.

Поскольку ТГ содержат высокоэнергизованные митохондрии и отличаются значительной устойчивостью к дефициту кислорода, увеличение их числа в печени ваготомированных крыс, по всей вероятности, следует трактовать как ответную реакцию на развивающуюся гипоксию, являющуюся одним из основных факторов дистрофических и деструктивных процессов в денервированном органе. Одновременно перестройку качественного состава популяции гепатоцитов в сторону повышения удельной доли ТГ при ваготомии, по-видимому, можно расценивать как преадаптацию, то есть создание определенного функционального резерва для эффективной адаптации к последующей кровопотере, усиливающей дефицит кислорода в органе. Резкое падение численности ТГ в печени денервированных животных в ранний период (3 сут) после кровопускания можно рассматривать как процесс расходования этого резерва с целью нивелирования последствий кровопотери. При этом существенно, что на фоне повышенной численности ТГ уровень СА в крови остается постоянным. Это подтверждает существующее предположение о том, что именно ТГ являются активными продуцентами СА. При гистохимическом исследовании выявлено увеличение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы и уменьшение содержания гликогена в клетках печеночной паренхимы. Отчетливая корреляция этих показателей с численностью ТГ указывает на мобилизацию механизмов энергопродукции.

**Выводы.** Увеличение относительного числа ТГ в печени крыс в условиях нарушенной вагусной иннервации можно рассматривать как преадаптацию по отношению к адаптационным перестройкам, происходящим в органе при кровопотере и направленным на ликвидацию последствий гипоксии и гомеостатирование концентрации СА в крови - важнейшей физиологической константы.

\*\*\*

## **УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИ- МЕНТАЛЬНОМ НЕВРОЗЕ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРА NO-СИНТАЗЫ – L-NAME**

*П.П.Кругляков, Д.И.Медведев, А.В.Ховряков, И.З.Еремينا  
О.Б.Саврова, Н.П.Шиханов, А.А.Сосунов  
Российский университет дружбы народов, Москва;  
Мордовский государственный университет, Саранск;  
Колумбийский университет, Нью-Йорк*

Большинство изученных патологических процессов в головном мозге приводят к значительному повышению активности различных изоформ NO-синтазы в нейронах и нейроглиальных клетках.

**Целью** нашей работы было электронномикроскопическое исследование ультраструктурных изменений клеточных, синаптических и сосудистых компонентов коры головного мозга и гиппокампа невротизированных белых крыс при введении неспецифического ингибитора NO-синтазы - L-NAME.

**Результаты.** При применении ингибитора NO-синтазы L-NAME наибольшим изменениям подвергается синаптический аппарат нейронов. В коре головного мозга большинство нервных терминалей были расширенными, набухшими и не содержали синаптических пузырьков. Лишь в некоторых терминалях выявлялись значительные скопления синаптических пузырьков около редких активных зон. В гиппокампе же наоборот большинство нервных терминалей было перегружено агрегированными синаптическими пузырьками. Также в гиппокампе у невротизированных животных на фоне введения L-NAME встречались необычные структуры, представляющие собой нервные терминали, содержащие скопления синаптических пузырьков и окруженные многочисленными концентрическими мембранными структурами, что, по видимому, препятствует экзоцитозу содержимого синаптических пузырьков и выходу нейромедиаторов в постсинаптическое пространство. Общими чертами для нервных терминалей коры го-

ловного мозга и гиппокампа можно считать значительное уменьшение числа синапсов. Все эти изменения, по нашему мнению, приводят к более выраженному, чем у невротизированных животных без введения ингибитора, нарушению синаптической деятельности мозга. Изменение синаптических механизмов ведет к функциональным нарушениям высшей нервной деятельности и сопровождается развитием более стойких депрессивных состояний у невротизированных животных.

В отличие от животных с экспериментальным неврозом без введения ингибитора NO-синтазы, у крыс, которым вводился L-NAME, наблюдалось значительное нарастание количества спазмированных сосудов с выраженным и протяженным отеком «сосудистых» ножек астроцитов. Увеличение количества таких спазмированных сосудов, возможно, связано с ингибированием эндотелиальной формы NO-синтазы, принимающей непосредственное участие в вазодилатации. В некоторых эндотелиальных клетках обнаруживались плазмолеммальные выросты различной величины, что можно рассматривать как увеличение поверхности и усиление транспорта веществ.

\*\*\*

## **ЭЛЕКТРОННОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ И КАЛЬЦИНЕЙРИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС**

*Е.П.Круглякова, Д.И.Медведев, В.Н.Швалев, А.В.Ховряков,  
С.П.Кемайкин, Н.П.Шиханов, П.П.Кругляков, А.А.Сосунов*

Российский университет дружбы народов, Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс, Москва;  
Мордовский государственный университет, Саранск;  
Колумбийский университет, Нью-Йорк

В последнее время большое количество исследований посвящено изучению сигнальных внутриклеточных путей, опосредуемых оксидом азота, протеинфосфатазой кальцинейрином, аденилатциклазной системой и другими посредниками. Прогресс в изучении аденилатциклазной системы во многом связан с открытием, идентификацией и изучением различных изоформ этого фермента. Особое значение имеет для понимания деятельности синаптических взаимосвязей нейронов. Именно аденилатциклазы, также как и кальцинейрин, признаются одними из основных внутриклеточных посредников, участвующих в регуляции эффективности деятельности синапсов и реализации воздействия постси-

наптического окончания на процессы транскрипции и трансляции, процессов, принимающих участие в формировании памяти.

В настоящее время известно 9 мембранных изоформ аденилатциклазы (АЦ), существенно различающихся по своей активности и способности к регуляторным воздействиям. Одной из наиболее распространенных изоформ АЦ является 9-ая изоформа, относящаяся к кальцийингибируемой группе ферментов, опосредуемых кальцинейрином, который активируется ионами кальция. Кальцинейрин является наиболее распространенной формой протеинфосфатаз в ЦНС, участвующих в реализации постсинаптических процессов и в настоящее время рассматривается как продукт генов супрессоров памяти. Выяснение вопроса о распределении этих ферментов в нейронах и нейроглиальных клетках головного мозга имеет большое значение, как для выявления сигнальных путей нейронов, так и изучения молекулярного полиморфизма регуляторных белков в деятельности нервной системы.

**Результаты.** В настоящей работе представлены результаты электронноиммунногистохимического исследования экспрессии 9-ой изоформы аденилатциклазы (9-АЦ) и кальцинейрина в головном мозге белой крысы. При ультраструктурном исследовании коры больших полушарий и гиппокампа с использованием иммуногистохимической методики преэмпбеддинг с антителами против 9-ой изоформы АЦ электронноплотный продукт реакции обнаруживался в телах многих нейронов и дендритов. В цитоплазме электронноплотные гранулы контрастировали мембраны эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса Гольджи, филаменты цитоскелета, наружную мембрану митохондрий, не проникая в митохондриальный матрикс. Наружная мембрана ядерной оболочки также нередко была повышенной электронной плотности вследствие отложения осмиофильного материала. Следует отметить, что в сравнении с другими мембранными органеллами на мембранах пластинчатого комплекса Гольджи электронноплотного материала было меньше. Значительный объем осмиофильного материала постоянно локализовался на цитоплазматической стороне плазматических мембран. Представляет интерес высокая степень осмиофильности субповерхностных мембран и значительное отложение электронноплотного материала на цитоплазматической поверхности наружной мембраны митохондрий. Электронноплотный материал определялся также в цитоплазме некоторых миелинизированных аксонов. Начальные сегменты аксона также были иммунореактивны. Электронномикроскопический анализ не позволил, однако, конкретно определить наличие иммунореактивности нейроглиальных клеток. Астроциты, лежащие среди нейронов, не обладали иммунореактивностью. Только изредка иммунопозитивный материал определялся в периваскулярных астроцитах, причем эндотелий вблизи этих астроцитов был иммунонегативный. При электронномикро-

скопическом исследовании синаптических контактов, продукт иммуногистохимической реакции на 9-АЦ определялся только в постсинаптических отделах, где электронноплотные массы определялись по всему профилю окончания и часто образовывали скопления в постсинаптических зонах. В пресинаптических аксонах, заполненных синаптическими пузырьками, осмиофильный материал не выявлялся. При ультраструктурной реакции на кальциейрин было отмечено равномерное окрашивание пре- и постсинаптических отделов синапсов, только постсинаптические активные зоны отличались несколько повышенным отложением специфического электронноплотного материала.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что ферменты локализуются преимущественно в мембранных компартментах дендросоматического отдела нейронов. Полученные данные свидетельствуют о наличии определенной закономерности распределения энзимов в функционально значимых органеллах нейрона, что, возможно, является показателем активности синтетических и трансмембранных процессов, обеспечивающих модуляцию постсинаптических реакций.

\*\*\*

## **ВЛИЯНИЕ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПИЩЕВОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА СООТНОШЕНИЕ ГЛИОЦИТОВ В КОРЕ МОЗЖЕЧКА**

Д.И.Медведев, И.З.Еремина, О.Б.Саврова

Российский университет дружбы народов, Москва

**Цель.** Известно, что дефицит белка в пище в период раннего постнатального онтогенеза приводит к нарушениям дифференцировки клеток головного мозга и вызывает ряд изменений в гистоструктуре коры головного мозга. Цель данного исследования – изучение соотношения типов глиоцитов и глиоцитов-сателлитов в коре мозжечка крыс после недоедания и последующей пищевой реабилитации.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на линейных крысах. В серии экспериментов первая группа животных с 10-го по 40 день жизни содержались на безбелковом рационе; вторая группа животных после перенесенного недоедания с 10-го по 40 день жизни получала полноценный рацион в течение месяца (с 40-го по 70-й день жизни). Контролем служили животные того же возраста, содержащиеся на стандартном рационе вивария. Для получения полутонких срезов коры мозжечка животных под нембуталовым наркозом перфузировали раствором Карновского. После стандартной обработки полутонкие аралдитовые срезы окрашивали толуидино-

вым синим на фосфатном буфере. На полутонких срезах производили подсчёт отдельных типов клеток и вычисляли процентное соотношение типов глиоцитов. Кроме того, учитывали глиоциты, расположенные в позиции сателлитов, т.е. не далее 5 мкм от границ перикариона нейрона.

**Результаты.** Дифференцированный анализ глиальной популяции молекулярного слоя коры мозжечка крыс, содержащихся на безбелковой диете с 10-го по 40-й день жизни, показал, что в сравнении с контрольными показателями доля олигодендроцитов в целом (-15%), и особенно доля тёмных (зрелых) олигодендроцитов (-30%) достоверно снижается за счёт увеличения доли астроцитов. Кроме того, было выявлено снижение доли олигодендроцитов, находящихся в позиции сателлитов (-18% от нормы).

После проведения пищевой реабилитации происходит увеличение доли олигодендроцитов и восстановление данного показателя практически до уровня контрольных показателей, а доля олигодендроцитов-сателлитов даже превышала параметры нормы (+12%).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наиболее уязвимой к дефициту белка в пище в ранний постнатальный период жизни является популяция олигодендроцитов. Замедление процессов дифференцировки олигодендроцитов, может вызвать нарушение процессов миелинизации в головном мозге, поскольку этот период жизни является критическим для миелинизации нервных волокон. Вместе с тем, нарушение дифференцировки олигодендроцитов не является необратимым, и полноценное питание после перенесенного недоедания приводит к восстановлению популяции олигодендроцитов. Возрастание количества олигодендроцитов-сателлитов в ходе пищевой реабилитации можно рассматривать как реакцию компенсаторно-приспособительного типа.

\*\*\*

## **МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОН-ГЛИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА СПИННОМОЗГОВЫХ ГАНГЛИЕВ СОБАК ПОСЛЕ УДЛИНЕНИЯ ГОЛЕНИ С ВЫСОКИМ СУТОЧНЫМ ТЕМПОМ**

*Г.Д.Сафонова, А.П.Коваленко*  
ФГУН РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова, Курган

Успешное внедрение в практику ортопедии метода дистракционного остеосинтеза позволило решить ряд проблем, в частности, увеличения длины конечностей. В современных экономических условиях актуальным является сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре. С этой целью в РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова проведен эксперимент, в кото-



ром удлинение голени собак выполнялось в течение короткого промежутка времени с повышенным темпом (экспериментатор – д.м.н. С.А.Ерофеев). Изучение состояния нейроцитов чувствительных ганглиев при этом важно с точки зрения контроля реакции структур удлиняемого сегмента конечности на растяжение.

Влияние переломов кости и ушиба мягких тканей конечности, а также различных режимов distraction на состояние нейроцитов спинномозговых ганглиев и выраженность глиальной реакции рассмотрены в единичных работах (Смирнова Л.А., 1970, Сафонова Г.Д., Калякина В.А., 1988, Сафонова Г.Д., Коваленко А.П., 2005). Однако в доступной нам литературе не представлены исследования, посвященные изучению размерных характеристик структурных компонентов нейрон-глиального комплекса ганглиев собак.

**Цель** исследования – изучение влияния высокодетальной distraction с темпом 3 мм в сутки на морфометрические характеристики структурных составляющих нейрон-глиального комплекса спинномозговых ганглиев L<sub>7</sub>, участвующих в иннервации удлиняемого сегмента конечности.

**Материалы и методы.** Проанализирован материал от 3 экспериментальных животных – взрослых беспородных собак, которым выполнено удлинение правой голени в автоматическом режиме с темпом 3 мм в сутки за 180 приемов (срок эксперимента 15 суток: до distraction – 5 суток, distraction – 10 суток). После выведения животного из опыта (введение предельной дозы барбитуратов) извлекали спинномозговые ганглии L<sub>7</sub>, фиксировали в смеси Бродского, заливали в парафин. Продольные серийные срезы толщиной 5 мкм окрашивали галлоцианином-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Изображения гистопрепаратов оцифровывали при увеличении 800 на АПК «ДиаМорф» (Россия) с использованием фотомикроскопа «Opton» (Германия). Используя программу «ВидеоТест-Мастер Морфология» (Россия), определяли диаметр (D) эквивалентного круга, площадь которого равна площади сечения исследуемых структур (ядрышко, ядро, перикарион, ядра сателлитных глиоцитов), не менее чем 100 крупных (D>50 мкм) и 100 малых (D<50 мкм) нервных клеток. Статистическую обработку материала производили в программе Microsoft Excel, с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

**Результаты.** В нейрон-глиальных комплексах исследуемых ганглиев по окончании периода distraction определялись различия между сторонами по некоторым изучаемым параметрам как в группе крупных, так и малых нейроцитов.

В группе крупных нейроцитов, отвечающих за восприятие преимущественно проприорецептивной информации, в ганглиях на стороне удлинения D ядрышек больше –  $5,4 \pm 0,06$  мкм, чем в контралатеральных –  $5,1 \pm 0,05$  мкм ( $p < 0,01$ ). Однако средние значения D ядер и D перикарионов

не различались и составили соответственно:  $18,7 \pm 0,2$  и  $64,6 \pm 0,6$  мкм ипсилатерально,  $18,7 \pm 0,1$  и  $64,5 \pm 0,7$  мкм контралатерально.

В группе малых нейроцитов, воспринимающих болевую информацию, различия обнаружены по размерам ядер: в ганглиях на стороне удлинения D ядер меньше –  $14,2 \pm 0,1$  мкм, чем контралатерально –  $14,6 \pm 0,1$  мкм ( $p < 0,05$ ). В отношении размеров ядрышек и перикарионов различий не обнаружено:  $4,0 \pm 0,04$  и  $40,1 \pm 0,3$  мкм слева,  $4,1 \pm 0,05$  и  $40,2 \pm 0,3$  мкм справа соответственно.

Исследования нейрон-глиальных комплексов в целом позволили выявить более высокие средние значения D ядер сателлитов ипсилатерально по сравнению с контралатеральными ганглиями ( $p < 0,01$ ):  $5,7 \pm 0,06$  мкм и  $6,02 \pm 0,06$  мкм крупных,  $5,5 \pm 0,06$  мкм и  $5,8 \pm 0,06$  мкм малых нейроцитов. Как сообщалось нами ранее, количество ядер перинейрональных глиоцитов в ганглиях на стороне удлинения достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем контралатерально.

**Выводы.** После удлинения голени с высоким суточным темпом в ипси- и контралатеральных спинномозговых ганглиях выявляются умеренные различия по размерным характеристикам ядерно-ядрышкового аппарата всех нейроцитов, явные – по размерам ядер сателлитов и их количеству в составе капсул. Сочетанное увеличение размеров ядер сателлитов и их количества в чувствительном ганглии на стороне удлинения конечности свидетельствует об усилении функциональной активности нейроцитов в процессе distraction.

\*\*\*

## МОРФОГЕНЕЗ СЕТЧАТКИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ЖИВОТНЫХ

*И.П. Степанова, И.В. Николаева*

Смоленская государственная медицинская академия

Исследование эмбрионального развития структур организма расширяет наши познания о динамике процессов, происходящих на пути их становления и дает возможность понимания общебиологических закономерностей, связанных с их развитием, ростом, старением. Изучение пренатального онтогенеза различных органов и систем является одним из перспективных направлений в современной морфологии.

**Целью** нашего исследования явилось изучение морфогенеза сетчатой оболочки глаза у млекопитающих животных (белая крыса) в эмбриональный период развития.

**Материалы и методы:** изучено 54 зародыша, плода и новорожденных белой крысы со сроками развития от 10 суток до новорожденных жи-

вотных. Все изученные эмбрионы и плоды фиксировались в 12% растворе нейтрального формалина, смеси Буэна, заключались в парафин, готовились полные серии фронтальных, сагиттальных и горизонтальных срезов. Их окраска производилась по следующим методикам: импрегнация азотно-кислым серебром по Бильшаковскому-Буке с последующим золочением и без него, крезилвиолетом по Нисслию, часть срезов окрашивалась по Фельгену.

При описании структур использовалась эмбриологическая, гистологическая, анатомическая и ветеринарная номенклатуры. Проводилась морфометрия с последующей статистической обработкой данных.

**Результаты.** Первым признаком формирования зачатка глаза является образование карманоподобных выпячиваний стенок промежуточного мозга с образованием глазных пузырьков у зародышей белой крысы 10 суток развития. Индуцирующее влияние хрусталиковой плакоды на глазной пузырек приводит к инвагинации его дистальной стенки и образованию двустенного глазного бокала у зародышей белой крысы 11 суток. В ходе дальнейшего развития глаза установлено, что структурой, определяющей и интегрирующей на протяжении эмбриогенеза формирование всех его компонентов, является глазной бокал. Из его наружной мембраны развивается пигментный эпителий сетчатки, из внутренней – нервный слой у зародышей 12-13 суток.

Дифференцировка сетчатки с миграцией ганглиозных клеток из общего ядерного слоя внутренней мембраны глазного бокала начинается у эмбрионов 14 суток развития, центральные отростки ганглионарных клеток в эти же сроки начинают формировать слой нервных волокон. Разделение общего ядерного слоя на наружный и внутренний происходит на 15 сутки эмбриогенеза. Формирование наружного и внутреннего сетчатых слоев отмечено, начиная с 18 суток развития. К 21 суткам эмбриогенеза сетчатка имеет дефинитивное строение.

### **Выводы**

1. Развитие сетчатой оболочки глаза, ее пигментного и нервного слоев, происходит из наружной и внутренней мембраны глазного бокала у зародышей белой крысы 11-12 суток эмбриогенеза.

2. В развитии сетчатки глаза белой крысы можно выделить последовательные и взаимосвязанные стадии: закладка, рост, начало дифференцировки, интенсивный рост и дальнейшая дифференцировка.

\*\*\*

## НОВОЕ В ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ ОБ ОНТОГЕНЕЗЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*В.Н.Швалев, Н.А.Татарский, А.В.Шуклин, Л.М.Миролюбов*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва; Международный университет «Дубна»

Нами была создана концепция, позволяющая ввести дополнительные критерии для классификации этапов онтогенеза вегетативной нервной системы – ВНС (В.Н.Швалев и др., 1992, 2003). Суть этих представлений в том, что при формировании периферической нервной системы, в частности вегетативных сплетений различных органов, нейромедиаторы появляются в аксонах не сразу, а после того как висцеральное сплетение в достаточной мере оформится. Соответственно в онтогенезе можно выделить домедиаторный и медиаторный этапы развития нервов. У зародыша человека, как показали исследования, этот подход к медиаторному этапу совпадает по времени с началом плодного периода и, по данным литературы, возникновение медиаторов в нервных терминалях сопровождается образованием на мембранах ряда клеток, в частности кардиомиоцитов, альфа- и бетарецепторов. Медиаторный этап возникает в разных органах одновременно, распространяясь в основном в кранио-каудальном направлении, и реорганизует нервные сплетения и иннервируемые ткани. В задней части зародыша (в области прямой кишки) наблюдается противоположный – каудо-краниальный градиент дифференцировки сплетений.

Пренатальный онтогенез висцеральных нервных сплетений изучался на зародышах кролика и человека. Исследовались срезы зародышей из коллекций серийных препаратов кролика и человека. Серийные срезы были импрегнированы по Бильшевскому – Буке, Кахалю – Фаворскому. Холинергические элементы выявлялись по Карновскому-Рутс. Адренергические нервные элементы выявлялись люминесцентным способом после обработки срезов с помощью раствора глиоксиловой кислоты (Швалев В.Н., Жучкова Н.И., 1979). Началом медиаторного этапа для холинергического компонента кролика следует считать 17-18-е сутки пренатального развития. Эти сроки, полученные нами при гистохимическом выявлении холинергического компонента, могут быть следствием ряда причин. Во-первых, ацетилхолин, появляющийся в нервных сплетениях в ранние сроки, необходим для регуляции жизнедеятельности некоторых органов уже в пренатальный период развития, так как служит в качестве индуктора при формировании ряда структур (Bigbee J.W. et al., 1999) и предотвращении апоптотической элиминации нервных клеток. Известно также, что выделение нейромедиаторов может контролировать развитие соседних нейронов и ре-

гулировать синаптогенез (Hyden et al., 1980). Во вторую очередь появляется норадреналин во внутрисердечных нервных сплетениях.

Итак найдено, что насыщение периферических нервных сплетений кролика нейромедиаторами начинается в первую очередь для холинергического компонента (конец второй недели пренатального развития), в то время, как адренергические терминалы возникают несколько позже.

При исследовании холинергического нервного аппарата сердца человека в норме нами было впервые показано ещё в трудах 2-го Советско-Американского симпозиума по проблеме «Внезапная смерть» (Sekond USA-USSR Joint Symposium, Indianapolis Indiana, December 6-8, 1979), где количественными нейрогистохимическими методами было описано также явление ранних постнатальных инволютивных изменений адренергических сплетений. Снижение плотности симпатических сплетений было установлено в среднем после наступления 30-35-летнего возраста в рабочей мускулатуре сердца и по ходу его проводящей системы (Shvalev et al., 1980). Это явление сопровождалось, как показали уникальные, параллельно проведенные на миокарде человека электрофизиологические наблюдения Р.И.Абрайтиса и Р.А.Стропуса (1981), резким нарастанием адренореактивности десимпатизированных участков мышцы сердца, согласно закону Кеннона-Розенблюта о повышении чувствительности денервированных тканей к различным факторам.

Описанные выше данные были получены на материалах ранних вскрытий людей, погибших при несчастных случаях. Всего исследовано 53 случая при посредстве сочетания способов импрегнации серебром по Бильшевскому-Грос, выявления холинергических структур по Карновскому-Рутс и адренергических – способом флюоресцентной микроскопии после инкубации срезов в растворе глиоксиловой кислоты, а также при посредстве электронной микроскопии.

Через два десятилетия после описанных нейрогистохимических и ультраструктурных исследований В.Н.Швалевым и Н.А.Тарским (2001) были опубликованы результаты модифицированного время-частотного спектрального анализа variability сердечного ритма у 42 здоровых людей разного возраста, а также у больных гипертонической болезнью. В результате этой работы феномен ранней инволюции был показан на людях комплексными – морфофизиологическими методами. Время-частотный анализ последовательных кардиоинтервалов позволяет оценивать модуляции сердечного ритма, вызванные воздействием как симпатических, так и парасимпатических нейротрансмиттеров. Для изучения симпатических управляющих воздействий используется низкочастотный диапазон спектра, т.е. мощность в области частоты порядка 0,1 Гц. Суммарная мощность в этом диапазоне, в определенных пределах, нарастает при активации симпатических нейронов и увеличении темпа высвобождения норадреналина в

синаптическую щель. Циклическое воздействие норадреналина на бета-адренорецепторы сердечного пейсмекера приводит к увеличению спектральной мощности низкочастотного (НЧ) диапазона спектра. При анализе наших данных выяснилось, что суммарная мощность НЧ диапазона снижается с возрастом, причем это снижение носит нелинейный характер, что совпадает с упомянутыми выше полученными В.Н.Швалевым и соавт. (1980, 1992) количественными нейрогистохимическими данными. Электрофизиологические исследования показали, что до наступления четвертого десятилетия жизни первоначальное снижение незначительно, однако после четвертой декады жизни начинается неуклонное падение НЧ мощности, достигая к 70-летнему возрасту в норме крайне низких значений.

Из литературных источников известно, что у пожилых людей заметно увеличена импульсная активность периферических симпатических нейронов и трафик числа импульсов по соответствующим аксонам. Кроме того, в плазме крови, взятой из коронарного синуса, с возрастом обнаруживается повышенное содержание норадреналина относительно такового у молодых лиц. Противоположная направленность результатов биохимических и электрофизиологических данных с одной стороны и данных, получаемых методами спектрального анализа сердечного ритма с другой, требует своего объяснения. Упомянутые кажущиеся противоречия объясняются следующим образом. Снижение спектральной мощности сердечного ритма появляется закономерно в условиях избыточной концентрации норадреналина в симпатической щели, так как нарушается цикличность изменений этой концентрации, а также цикличность активации бета-адренорецепторов. Десенситизация бета-адренорецепторов и снижение их количества на постсинаптической мембране клетки-эффектора развивается как компенсаторная реакция. В результате снижается токсическое воздействие катехоламинов на клетку, но не прекращается угнетение НЧ мощности. Избыточное содержание норадреналина предъявляет повышенные требования к системе его элиминации. Подавляющая часть высвобожденного норадреналина (около 85%) удаляется из синаптической щели за счет обратного захвата системой транспортеров, находящихся на пресинаптической мембране. В условиях дегенерации большинства адренергических сплетений сердца и снижения системы обратного захвата не происходит удаление норадреналина из тканей сердца и кровеносного русла. В результате сопоставления морфофизиологических данных был подтвержден феномен ранних инволютивных изменений симпатической иннервации сердца человека в норме.

Итак, медиаторный этап онтогенеза ВНС протекает в пре- и постнатальном периодах и аналогично определяется в случаях пересадки органов при их реиннервации в работе Т.И.Шиошвили (1981), выполненный под руководством И.Д.Кирпатовского и В.Н.Швалева. Вместе с тем в трансплантологии до сих пор продолжается недооценка необходимости обяза-

тельной реиннервации пересаживаемых органов. Обращаясь к ранним стадиям медиаторного этапа развития ВНС, следует также подчеркнуть, что их нарушение может привести к порокам развития, нередко определяемых у новорожденных (Л.М.Миролюбов, 2005). С другой стороны обращает внимание, что при начале инволютивных изменений адренергических сплетений (начиная с 36-летнего возраста) происходит также начало редукции впервые описанной русскими исследователями железы внутренней секреции – интраспинального органа (П.А.Мотавкин, А.П.Бахтинов, 1972, 2002).

Актуально начатое в лаборатории (А.В.Шуклин, 2002) и также в перспективе подлежащее анализу возрастных изменений изучение NO-синтазы. Нами изучены срезы миокарда предсердий 8 человек, погибших от травм (контроль, n=3) и от различных видов ишемической болезни сердца (ИБС; n=5). NO-синтазу (NOS) выявляли при помощи гистохимической реакции на NADPH-диафорузу (NADPH-d). При ИБС наблюдалось повышение интенсивности маркирования кардиомиоцитов на NADPH-d по сравнению с контролем. Продукт гистохимической реакции контурировал поперечнополосатую исчерченность миоцитов как в контроле, так и при ИБС. В организме NO синтезируется различными изоформами NO-синтаз (NOS): нейрональной (NOS1), индуцибельной (NOS2), эндотелиальной NOS3). По характеру регуляции экспрессии и активности NOS1 и NOS3 относят к конститутивным изоформам NOS. Увеличение активности NADPH-d может быть связано как с индукцией NOS2 под действием цитокинов, повышение уровня которых сопровождает ИБС, так и изменением экспрессии конститутивных NOS в кардиомиоците. Известно, что NOS3 располагается на внешней мембране кардиомиоцита, в то время как NOS1 связана с мембранами саркоэндоплазматического ретикулума (СР). Такое распределение изоформ NOS легло в основу современной концепции о пространственной компарментализации NO-ергической регуляции в клетке. Согласно концепции NOS1 участвует в регуляции транспорта кальция через мембраны СР. NOS3 опосредует один из регуляторных путей М-холинорецепторов. Эти исследования перспективны в возрастном аспекте.

\*\*\*

### ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДЕРМАТОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ®

*В.И.Альбанова, Л.Н.Сазыкина, В.И.Ноздрин*

Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва

**Цель:** применить компьютерные технологии для изучения механизма и оценки эффективности действия препарата Ретасол® (0,025% раствор 13цРК для наружного применения) в эксперименте и клинике.

#### **Материалы и методы**

*Эксперимент.* Эксперименты выполнены на крысах-самцах популяции Вистар. Гистологическим и морфометрическим методами исследовали биоптаты кожи 14 животных, полученные после 2-недельного нанесения препарата Ретасол® (0,025% раствор 13цРК) на межлопаточную область спины. Контролем служили биоптаты кожи интактных животных. С помощью программы компьютерного анализа видеоизображений "ДиаМорф СИТО" определяли площади профилей сальных желез (СЖ), площади, занимаемые недифференцированными себоцитами, площади, приходящиеся на долю себоцитов, находящихся на разных стадиях дифференцировки, а также соотношения между вышеуказанными параметрами, толщину эпидермиса. От каждого животного исследовали 1 срез, в котором измеряли до 30 профилей СЖ и в каждом поле зрения делали по 3 измерения толщины эпидермиса (от базальной мембраны до рогового слоя).

*Клинические исследования.* Оценку эффективности терапии проводили с использованием программы компьютерного анализа изображения "Дерма. Анализ изображня", ФНИИП «Ретиноиды». Программа позволяет получить следующие количественные характеристики изменений кожи: количество, площадь и периметр высыпаний, плотность расположения их на коже, соотношение площади поражения и выделенной площади (в %). Объектом исследования служили фотоснимки лица 15 пациентов с папулопустулезными угрями (5 мужского пола и 10 – женского, возраст от 14 до 27 лет). Фотографирование проводили до и в процессе лечения, каждый раз делая 3 фотоснимка – один анфас и два в профиль. Пациенты применяли наружно Ретасол® 2 раза в день, в течение 12 недель. Всего проанализировано около 200 фотоснимков.

#### **Результаты**



*Эксперимент.* Через 2 недели аппликаций на кожу раствора Ретасол<sup>®</sup> толщина эпидермиса крыс составила  $24,27 \pm 0,36$  мкм (у интактных животных –  $20,34 \pm 0,32$ ); средняя площадь профилей СЖ –  $3333,82 \pm 81,7$  мкм<sup>2</sup> (у интактных животных –  $3940,19 \pm 120,9$  мкм<sup>2</sup>), площадь, занимаемая базальными себоцитами –  $1214,88 \pm 34,08$  мкм<sup>2</sup> (у интактных –  $671,76 \pm 26,87$  мкм<sup>2</sup>), площадь, занимаемая дифференцирующимися себоцитами, –  $2118,94 \pm 59,82$  мкм<sup>2</sup> (у интактных животных –  $3268,43 \pm 106,5$  мкм<sup>2</sup>). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о специфическом действии Ретасола<sup>®</sup> на сально-волосяные фолликулы. Под воздействием препарата происходит определенная редукция СЖ, общая площадь которых достоверно уменьшается; изменяется соотношение между площадями, занимаемыми базальными и дифференцированными себоцитами в сторону увеличения доли малодифференцированных форм, увеличение толщины эпидермального слоя. Таким образом, применение препарата Ретасол<sup>®</sup> в терапии угрей морфогенетически обосновано, учитывая ведущую роль гиперсекреции кожного сала в развитии заболевания.

*Клинические исследования.* В результате компьютерного анализа фотоснимков кожи лица больных с угрями, полученных в разные сроки лечения, установлено, что положительный клинический эффект был достигнут у всех пациентов, при этом выздоровление достигнуто у 4-х (регресс элементов от 76 до 100%), значительное улучшение у 5-и (регресс элементов от 51 до 75%), улучшение – у 6-и человек (регресс элементов от 26 до 50%). При этом количество угревых элементов у пациентов в среднем по группе к окончанию лечения сократилось до 37,6% (исходные цифры приняты за 100%), суммарная площадь угревых элементов снизилась до 25,8%, суммарный периметр до 31,8%, соотношение суммарной площади угревых элементов к общей площади области (лица) уменьшилось до 29%. Снизилась плотность расположения угревых элементов (количество на 1 см<sup>2</sup>) до 40,6% от исходного. Таким образом, получены цифровые данные, отражающие состояние кожи пациентов с папуло-пустулезными угрями в процессе лечения. Эти данные объективно отражают высокую клиническую эффективность препарата Ретасол<sup>®</sup>.

### **Выводы**

1. Применение компьютерной программы «ДиаМорф СИТО» при оценке гистологической картины на примере действия на кожу Ретасола<sup>®</sup> позволяет получить достоверные количественные данные об изменениях структуры сальных желез и эпидермиса. Метод может использоваться в изучении действия дерматотропных препаратов на этапе доклинических исследований.

2. Компьютерная программа “Дерма. Анализ изображения”, использованная при изучении эффективности противоугревого препарата Ретасол<sup>®</sup>, дала возможность объективно оценить изменения кожи в процессе

лечения. Получение точной и достоверной информации об эффективности терапии соответствует концепции доказательной медицины.

\*\*\*

## **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПИЩЕВОДА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИКЛОФОСФАНА И ПОСЛЕ ЕГО ОТМЕНЫ**

*В.Л.Быков, Е.А.Исеева*

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П.Павлова

При использовании гистологических, морфометрических, количественных гистоэнзимологических и иммуногистохимических методов изучали влияние кратковременного введения высоких доз цитостатика циклофосфана (ЦФ) на состояние слизистой оболочки пищевода. ЦФ вводили 120 белым мышам внутрибрюшинно из расчета 400 мг/кг массы тела через сутки в течение 1–5 суток (1–3 инъекции соответственно). Контрольные животные получали физиологический раствор. Взятие материала производили на следующий день после 1, 3 инъекций и через 15 суток после отмены ЦФ.

На поперечных парафиновых срезах верхней трети пищевода, окрашенных гематоксилином-эозином, измеряли толщину эпителиального пласта (ТП) и его рогового слоя (ТР). В собственной пластинке (СП) подсчитывали количество лейкоцитов, оценивали содержание сосудов и их кровенаполнение. Иммуногистохимически выявляли ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), вычисляли долю меченых ядер в базальном (БС), шиповатом (ШС) слоях и в СП. Ставили гистохимическую тетразолиевую реакцию на общие белки по Берстону, на криостатных срезах выявляли НАДН-диафорузу. Содержание белков и активность НАДН-диафоразы в различных слоях эпителия оценивали цитоспектрофотометрически.

Под действием ЦФ значительно увеличивается ТП (до 69%), в том числе и ТР (до 65%). В РС отмечается разрыхление и дисконфлексация чешуек. Клетки БС и ШС вакуолизированы, в ряде случаев редуцирован зернистый слой. Содержание белков в БС, ШС и РС возрастает на 18%, 27% и 18% соответственно. В то же время активность НАДН-диафоразы снижается в БС на 10 %, а в ШС на 14 %. Доля PCNA+ -клеток в БС и ШС после 1 инъекции ЦФ снизилась в 1,6 и 1,3 раза по сравнению с контролем, а после 3 инъекций – увеличилась в 1,5 и в 2 раза. В СП на фоне введения ЦФ отмечается умеренное снижение количества сосудов, уменьшение их крове-

наполнения, уменьшение количества лейкоцитов в соединительной ткани на 23%. Доля PCNA+-клеток снижена.

На 15 сутки после отмены ЦФ отмечается тенденция к частичной нормализации структуры эпителия: ТП увеличена всего на 32 %, РС приобретает компактную гомогенную структуру. Но в то же время содержание белков и активность NADH-диафоразы снижены на 10% и 13% соответственно. В БС доля PCNA+ -клеток составляет 84%, В ШС – 53%. В СП после отмены ЦФ возрастает содержание лейкоцитов, их распределение приобретает очаговый характер. Сосуды расширены, их количество увеличено по сравнению с контролем. Доля PCNA+-клеток на 40% превышает контрольные значения.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных морфофункциональных изменениях в слизистой оболочке пищевода при введении ЦФ, которые, по-видимому, связаны с цитотоксическим действием препарата, его влиянием на пролиферацию и дифференцировку. После отмены ЦФ полной нормализации состояния слизистой оболочки на изученных сроках не происходит.

\*\*\*

## **ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПЕПТИДНОГО МОРФОГЕНА ГИДРЫ**

*В.Л.Быков, В.В.Кулаева*

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П.Павлова

**Целью** исследования явился анализ влияния биологически активного полипептида природного происхождения – пептидного морфогена гидры (ПМГ) на метаболическую характеристику клеток эпителия роговицы.

**Материалы и методы.** Опыты поставлены на 20 белых мышах, которым в течение 5 суток внутрибрюшинно вводили ПМГ из расчета 100 мкг/кг массы тела в сутки (экспериментальная группа). Животным контрольной группы в течение того же времени вводили физиологический раствор. Для сравнения изучена также группа интактных животных, не получавших никаких инъекций. Материал получали через 24 часа после последней инъекции ПМГ и замораживали в жидком азоте. На криостатных срезах нефиксированного материала тетразолиевым методом проводили выявление НАДН-диафоразы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) с последующим спектроцитометрическим определением активности реакций в эпителии роговицы и статистической обработкой полученных данных.

**Результаты.** У животных контрольной группы исследованные ферменты выявляются в клетках всех слоев эпителия. Продукты реакций (диформазаы) равномерно распределены в цитоплазме и отсутствуют в ядрах клеток. Визуально активность всех ферментов не различается в базальном и шиповатом слоях. Морфологические изменения в роговице животных экспериментальной группы проявлялись в увеличении толщины эпителиального пласта и плотности расположения базальных клеток. Введение ПМГ не приводит к изменению характера распределения продуктов реакций в клетках. Визуально отмечается нарастание активности реакций выявления НАДН-диафоразы и СДГ. По данным цитофотометрической оценки, введение ПМГ вызывало увеличение средней активности НАДН-диафоразы в 1,5 раза, СДГ – в 1,6 раза, в то время как активность ЛДГ значимо не менялась по сравнению с уровнем в группе контрольных животных. Одновременно установлено, что активность исследованных ферментов не различается в эпителии роговицы животных контрольной и интактной групп, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния экспериментальных процедур на гистоэнзимологические характеристики эпителия роговицы.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии ПМГ на ферменты цикла Кребса и электронтранспортной системы в эпителии роговицы. Данные об активации метаболизма этой ткани согласуются с ранее полученными сведениями о стимулирующем влиянии ПМГ на ее пролиферативную активность (Кулаева В.В., 1995). Можно предположить, что выявленное повышение метаболической активности эпителия роговицы нацелено на обеспечение его усиленной митотической активности, однако, возможно, оно является независимой самостоятельной реакцией эпителия на введение ПМГ.

\*\*\*

## **ИЗУЧЕНИЕ ЦВЕТНОСТИ НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТИ**

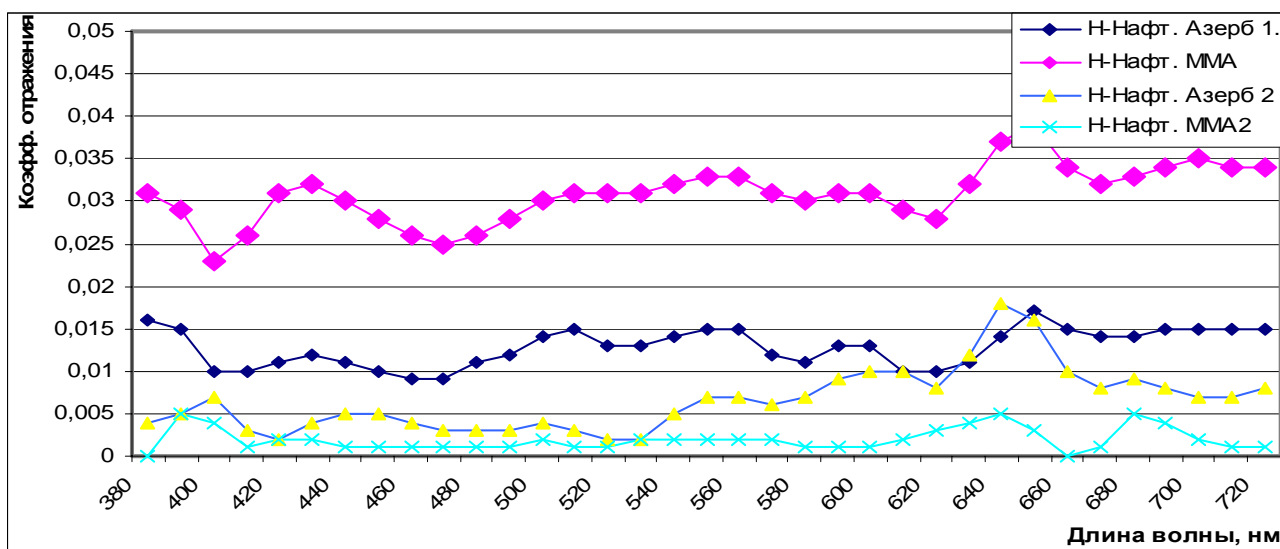
*К.С.Гузев, В.Ю.Решетняк, А.К.Клюшникова, С.В.Кондрашев*  
Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды, Москва  
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

При описании цветовых характеристик веществ, окрашенных в черный цвет, часто используются прилагательные, дающие оттеночные характеристики объекта и несущие выраженный субъективный характер. Так, при оценке цвета нафталанской нефти, он охарактеризован как черный, имеющий зеленоватый флуоресцирующий оттенок. Однако фиксация означенного оттенка затруднена рядом объективных и субъективных факто-

ров. К субъективным факторам нужно отнести остроту зрения исследователя и его индивидуальное цветовосприятие, освещенность помещения, спектр естественного или искусственного света, угол его падения и т.п. К объективным факторам относится тот факт, что образцы нафталанской нефти, полученной из различных скважин и с различных глубин, также могут иметь различные цветовые характеристики.

Поэтому иногда при входном контроле закупленной ФНПП «Ретиноиды» нафталанской нефти в отдельных партиях необходимой зеленоватой флуоресценции обнаружено не было. Хотя все остальные показатели (в первую очередь своеобразный запах, реакции подлинности, растворимость, температура кипения, динамическая вязкость, плотность, механические примеси, нафтеновые кислоты, посторонние примеси и допустимое количество воды) удовлетворяли требованиям ФСП 42-0066-2597-02.

**Цель исследования** – изучение цветности нефти нафталанской с помощью отражательного спектрофотометра для объективизации показателя в разделе «Описание» в ФСП.



*Рис. Спектры отражения образцов нафталанской нефти*

**Материалы и методы.** Изучали цветовые характеристики образцов нафталанской нефти, полученных из различных источников и в разное время. Исследования проведены на отечественном спектроколориметре "Спектрон" на кафедре общей химии ММА им. И.М. Сеченова (зав. каф. проф. В.А. Попков).

**Результаты.** Результаты измерения спектров отражения образцов нафталанских нефти (Рис, табл.) показали, что их внешний вид подтверждает их близкие цветовые характеристики. Анализ спектров свидетельствует, что изученные образцы в области длин волн от 380 до 720 нм имеют коэффициент отражения, не превышающий 0,04. Подобные спектры имеют

объекты с минимальными отражающими свойствами и характеризуются черным цветом.

Дополнительными оценочными характеристиками при изучении цвета образцов считаются, цветовые характеристики объекта в координатах цвета CIE LAB. Как видно из данных, представленных в таблице, значения показателей «белизны» и «светлоты» у нефтей близки между собой. Известно, что предельными значениями светлоты является либо черный, либо белый цвет. Поэтому величину этих показателей во всех образцах нефти можно расценивать как одинаковую и характеризовать как черную.

**Таблица**

Параметры цветовых характеристик образцов нафталанской нефти

Образец нефти	Название параметра				
	Белизна (W)	Светлота (L)	Насыщенность цвета (S)	Цветовой тон (H)	Цветовой оттенок
1	11,232	11,342	4,418	133,68	Желто-зеленый
2	20,487	20,514	2,060	106,16	Желто-зеленый
3	5,481	5,743	7,022	32,56	Алый
4	1,574	1,58	1,056	82,80	Желтый

Основные различия в исследованных образцах обнаруживаются в показателе «Цветовой тон» (H). При определении значений этого показателя у образцов нафталанской нефти было установлено, что он характеризуется различными оттенками: желтым, желто-зеленым и алым.

Полученные результаты не совсем согласуются с цветовыми характеристиками, заложенными в ФСП, что послужило основанием для внесения изменений в раздел «Описание» на субстанцию нафталанской нефти рафинированной (ФСП 42-0066-2597-02).

### **Выводы**

1. Цветовые параметры образцов нафталанской нефти, полученных из различных источников, характеризуются различными цветовыми оттенками.

2. С учетом полученных результатов нами внесены соответствующие изменения в раздел «Описание» в ФСП 42-0066-2597-02.

\*\*\*

# ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕФОСФОНА ПРИ ГНОЙНОЙ ФОРМЕ ОСТРОГО ПЕРВИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

*Д.В.Журавлев, В.Г.Мальшев*

Клиническая больница скорой медицинской помощи, Ульяновск

**Цель** – оценить состояние иммунной системы при гнойной форме острого первичного пиелонефрита (ОПП) на фоне применения димефосфона в комплексной терапии этого заболевания.

**Материалы и методы.** Для выполнения поставленной цели проведено обследование 74 больных в возрасте от 19 до 64 лет (25 – мужского, 49 – женского пола), страдающих гнойной формой ОПП. В зависимости от вида проводимого лечения все больные после экстренного оперативного вмешательства были разделены на две группы: в первую вошли лица, получавшие целенаправленную антибактериальную, противовоспалительную, инфузионно-детоксикационную терапию, а во вторую – с дополнительным внутривенным введением препарата димефосфона в суточной дозе 50 мг/кг в течение 7 дней. Абсолютное содержание циркулирующих Т-лимфоцитов (Е-РОК) и В-лимфоцитов (М-РОК) ( $\times 10^9/\text{л}$ ) исследовали по тестам розеткообразования, активность фагоцитоза нейтрофилов (%) определяли с латексом (Петров Р.В. с соавт., 2000). Содержание иммуноглобулинов А, М, G (г/л) сыворотки крови изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле (Чернохвостова Е.В., 1975).

**Результаты.** Состояние иммунитета у нелеченных больных с гнойной формой ОПП характеризовалось существенным понижением числа циркулирующих Т-лимфоцитов (на 53,8%,  $P < 0,01$ ) и двукратным увеличением количества В-лимфоцитов на фоне достоверного угнетения (на 39,5%,  $P < 0,01$ ) фагоцитарной активности нейтрофилов крови. Анализ иммуноглобулинового спектра показал разнонаправленные сдвиги изучаемых показателей: увеличение IgM (на 51,1%,  $P < 0,01$ ), понижение IgA (на 28,6%,  $P < 0,05$ ), при неизменном титре IgG, что свидетельствует о выраженном дисбалансе гуморального звена иммунного ответа. В условиях традиционной терапии достоверно повышалась продукция Т-лимфоцитов (на 27,8%,  $P < 0,05$ ) и уменьшалась выработка В-клеток (на 27,8%,  $P < 0,05$ ). Корректирующее влияние на клеточное звено иммунитета сопровождалась заметной активацией фагоцитарной активности нейтрофилов (на 20,7%,  $P < 0,05$ ). При этом увеличивалась активность гуморального иммунного ответа преимущественно за счет повышения титра IgA (на 68,2%,  $P < 0,05$ ). Влияние димефосфона на иммунную систему проявлялось в исчезновении Т-лимфоцитопении. При этом отмечалась стабильно высокая продукция В-клеток, на 52,9% ( $P < 0,01$ ) выше значения контроля. Одновременно существ-

венно возрастала фагоцитарная активность нейтрофилов (на 113,7 – 151,3%,  $P < 0,001$ ). Состояние гуморального звена иммунитета свидетельствует о достаточно высоком титре IgA, M и G, на 23 – 43,6% ( $P < 0,05$ ), превышающем контрольный уровень.

**Заключение.** Димефосфон заметно нивелирует сдвиги клеточного и гуморального иммунитета при гнойной форме ОПП. Учитывая, что препарат, помимо иммунокорректирующих свойств, обладает также противовоспалительным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектами, представляется перспективным применение его в комплексной терапии этого заболевания.

\*\*\*

## ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА КМ

*А.С.Кинзирский, О.И.Лаврик, Т.А.Белюсова, К.С.Гузев,  
Н.В.Останчук, В.И.Ноздрин*

Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва

Исследование общетоксического действия препарата КМ (кератоли- тическая мазь), включающее острую, подострую и хроническую токсич- ность, выполнено в соответствии с рекомендациями [1].

**Целью** изучения острой токсичности является определение перено- симых токсических и летальных доз фармакологического вещества и при- чин наступления гибели животных. Определение параметров острой ток- сичности проведено на половозрелых беспородных крысах и мышах обоого пола при однократном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении непосредственно самой субстанции в виде её водных растворов и накож- ном однократном применении на выстриженный участок кожи в межлопа- точной области спины препарата КМ для наружного применения. Контро- лем служили животные, получавшие воду при данных путях введения и находившиеся в идентичных условиях, что и опытные животные. Расчет значения  $LD_{50}$ , ее стандартной ошибки и доверительных границ выполнен по методу Литчфилда и Уилкоксона [2].

**Результаты.** При внутрибрюшинном введении субстанции в виде водного раствора  $LD_{50}$  для крыс обоого пола составила 8800 (8180 ÷ 9460) мг/кг и для мышей обоого пола 8000 (7600 ÷ 8400) мг/кг, что позволило от- нести изученное соединение к относительно безвредным веществам (VI класс токсичности). При внутрижелудочном введении субстанции в виде водного раствора  $LD_{50}$  для крыс обоого пола составила 14000 (13330 ÷ 14700) мг/кг и для мышей обоого пола 12500 (11850 ÷ 13190) (IV



класс опасности). Параметры острой токсичности для препарата КМ установить не удалось.

**Целью** изучения подострой и хронической токсичности является выявление наиболее чувствительных органов и систем организма при месячном и более длительном воздействии фармакологического вещества, а также исследование степени обратимости вызываемых им повреждений. Исследования проведены на половозрелых беспородных крысах обоего пола. Препарат КМ наносили на кожу корневой части хвоста ежедневно в количестве 2,5 г/кг 5 раз в неделю в течение 1 месяца при исследовании подострой токсичности и в течение 6 месяцев при изучении хронической токсичности. Оценку токсического эффекта проводили по динамике изменения средней массы животных и потребления корма; клеточному составу и биохимическим показателям крови, характеризующим состояние белкового, углеводного, липидного и минерального обмена веществ, функциональному состоянию печени и почек; внешнему виду, абсолютной и относительной массе внутренних органов.

**Результаты.** Анализ полученных результатов исследования подострой токсичности показал, что препарат КМ при ежедневных в течение месяца аппликациях не оказывал влияния на прирост массы тела животных и потребление ими корма. Не обнаружено каких-либо изменений и нарушений со стороны основных показателей периферической крови, сердечно-сосудистой системы и биохимических показателей, отражающих состояние белкового, липидного, углеводного и минерального обмена веществ. При 6-ти месячном накожном нанесении препарата КМ отмечены статистически значимые изменения некоторых биохимических показателей. Данные функционально-биохимического состояния свидетельствуют о наличии гипопролиферации с последующей гипохолестеринемией. Полученные результаты в большей степени сопоставимы с благоприятными тенденциями гипопролиферативного характера с сопутствующим комплексом адаптационных изменений. Нарушений со стороны прироста массы тела животных, потребления ими корма, сердечно-сосудистой системы, периферической крови, функционального состояния печени и почек при длительном накожном воздействии изучаемого препарата не обнаружено.

**Заключение.** КМ в дозе 2,5 г/кг при ежедневном накожном нанесении в течение 1-го и 6-ти месяцев не обладает выраженным токсическим действием на организм животного.

### Литература

1. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ / под редакцией *Р.У.Хабриева*. – М.: ОАО изд. “Медицина”, 2005. – 832 с.
2. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Изд. мед. литер., 1963. – 151 с.

\*\*\*

# ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА БЕЛЫХ МЫШЕЙ

*Е.В.Мамонтова, Д.Л.Теплый*

Астраханский государственный университет

Изучали влияние иммобилизационного стресса, как у интактных, так и у получавших витамин Е самцов белых мышей на функциональное состояние нейросекреторных клеток (НСК) крупно- и мелкоклеточных ядер. Кариометрически обнаружено подавление изучаемого показателя НСК всех изученных центров и неоднозначный эффект влияния витамина Е на функциональное состояние НСК пептидергической и моноаминергической природы.

Одной из актуальных проблем физиологии является изучение механизмов стресс-реактивности различных функциональных систем организма в динамике индивидуального развития и при изменении гомеостаза, определяемых возрастными особенностями окислительно-восстановительных процессов. В литературе имеются работы, посвященные изучению данной проблемы, однако недостаточно исследовано влияние стресс-индуцирующих факторов на морфофункциональные особенности нейронов гипоталамических ядер в процессе раннего и позднего онтогенеза при обогащении организма антирадикальными веществами фенольной природы.

**Целью** нашего эксперимента являлось изучение влияния иммобилизационного стресса на нонапептидергические и моноаминергические клеточные структуры гипоталамуса белых мышей, а также стресс-протекторные эффекты  $\alpha$ -токоферола на мышей разных возрастных групп. В данной статье публикуются данные об особенностях морфометрических показателей функционального состояния нейроэндокринных центров гипоталамуса молодых мышей-самцов.

**Материалы и методы.** Опыты проведены в весенний период 2004 года в лаборатории экспериментальной физиологии кафедры физиологии человека и животных. В эксперименте использовали 40 мышей-самцов в возрасте 2,5 месяцев. Животные были разделены на 4 группы. До начала опытов мышей адаптировали к лабораторным условиям и рукам экспериментатора, а затем подвергали стрессорным воздействиям. Животные первой группы оставались без воздействия – контроль (К). Вторая группа животных подвергалась иммобилизационному стрессу (С), при этом мыши находились в пластиковых пеналах по 2 часа в одно и тоже время суток в течение 3-х дней до декапитации. Третьей группе животных в одно и тоже время (9-10 час) в течение 14 дней, per os вводили 1 мг  $\alpha$ -токоферолаацетата

на 100 гр массы тела животного (Е). Четвертая группа – получала  $\alpha$ -токоферол и подвергалась иммобилизационному стрессу (С+Е). По окончании опытов мышьяк декапитировали, гипоталамусы фиксировали в смеси Буэна, после чего заливали в парафин. Серии фронтальных срезов, получаемых в rostrocaudальном направлении, окрашивали 0,1% раствором нейтрального красного.

Оценку функционального состояния нейронов гипоталамуса проводили после измерения площади их ядер. Морфометрический критерий признан многими исследователями как достаточно информативный при оценке функционального состояния клеток самых различных тканей, в том числе и нервной, поскольку измерение белкового синтеза в клетке сопровождается, как правило, адекватными изменениями размеров ядер.

Определяли площадь ядер нейросекреторных клеток супрахиазматического, супраоптического, паравентрикулярного и аркуатного ядер гипоталамуса. Результаты обрабатывались статистически с использованием алгоритма для определения средней арифметической, её ошибки и достоверности различия между средними сопоставляемых групп с помощью критерия t-Стьюдента.

### **Результаты**

*Супраоптическое ядро.* В результате проведенных исследований было обнаружено, что иммобилизационный стресс оказал угнетающее действие на функциональное состояние нейросекреторных клеток ( $p < 0,001$ ). Введение  $\alpha$ -токоферола сопровождалось заметным увеличением размеров ядер по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ). Сочетание иммобилизационного стресса и витамина Е приблизило величину клеточных ядер к размерам ядер в контроле, хотя различия размеров ядер нейронов сопоставляемых групп оставались достоверными ( $p < 0,01$ ).

*Паравентрикулярное ядро.* Аналогичным образом реагировали на стресс и витамин Е нейросекреторные клетки изученной крупноклеточной зоны паравентрикулярного ядра. Стресс, как и в предыдущем случае, способствовал существенному уменьшению площади ядер ( $p < 0,001$ ).

*Супрахиазматическое ядро.* В группе стрессируемых животных отмечено значительное ( $p < 0,001$ ) уменьшение площади ядер. Однако, в отличие реакции на витамин Е нейронов крупноклеточных ядер введение витамина Е сопровождалось резким уменьшением площади ядер ( $p < 0,001$ ). В группе стрессированных животных, получавших витамин Е, также отмечено достоверное уменьшение размеров ядра ( $p < 0,05$ ).

*Аркуатное ядро.* Как и в случае с реакцией нейросекреторных клеток СОЯ, ПВЯ и СХЯ гипоталамуса, стресс вызвал существенное уменьшение размеров клеточных ядер в аркуатной области гипоталамуса ( $p < 0,001$ ). К выраженному уменьшению размеров ядер привело воздействие  $\alpha$ -токоферолом ( $p < 0,01$ ). Соответственно, сочетанное действие стресса и ви-

тамина Е сопровождалось уменьшением размеров клеточных ядер аркуатной области подбугорья ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Анализ экспериментального материала позволяет сделать заключение о том, что гипокинетическое воздействие на молодых животных отражается на состоянии нейронов всех исследованных нейроэндокринных центров. Морфометрическая оценка обнаружила выраженное подавление физиологической активности клеток как крупно-, так и мелкоклеточных нероэндокринных центров. Естественно было бы ожидать, что  $\alpha$ -токоферол окажет стресс-протекторное действие на центры как пептидного, так и моноаминового типа. Однако такой эффект оказался характерным только для крупноклеточных центров, обладающих, как известно, полифункциональностью. Вместе с тем, под влиянием  $\alpha$ -токоферола произошло угнетение функциональной активности нейронов мелкоклеточных зон гипоталамуса. Ранее подобный эффект был обнаружен Д.Л.Теплым (1990) при использовании супрафизиологических доз токоферола. Подобное различие в эффектах витамина Е связано, по-видимому, с различием антиоксидантного статуса нейронов разных по химической природе и функции нейроэндокринных центров. Соответственно, отсутствие стресс-протекторного эффекта при действии  $\alpha$ -токоферола на клетки супрахиазматического и аркуатного ядер, отличающихся высоким содержанием антиоксидантов приводит к перенапряжению этой системы и усилению свободнорадикальных процессов.

\*\*\*

## **ЛЮМИНЕСЦЕНТНО-ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ИГЛОТЕРАПИИ**

*К.В.Нестерин, Л.А.Любовцева, Е.В.Любовцева, В.Б.Любовцев*  
Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова, Чебоксары

Опыты проведены на 30 белых беспородных крысах, 10 из которых были интактными, а 20 подвергались 2-х минутной акупунктуре в точке TR-20. Измерение каждой структуры мазка проведено в 10 разных точках препарата. Всего исследовалось до 50 структур в каждом препарате. Люминесцентно-гистохимическими методами Кросса с соавторами (1971) на гистамин и Фалька с соавторами (1969) на катехоламины и серотонин выявлено, что после 2-х минутного нахождения иглы в точке и сразу после ее снятия в костном мозге повышается содержание гистамина в дендритных макрофагах, в тучных и АПУД клетках, с уменьшением числа АПУД клеток. Содержание катехоламинов и серотонина при этих же условиях повы-

шается в мегакариоцитах, дендритных макрофагах, тучных клетках и нервных волокнах, с увеличением их выявляемости. При этом происходит активация аэробного окисления в дендритных макрофагах и клетках эритроидного ряда. Активируется красный росток гемопоэза, и увеличивается число лимфоцитов.

\*\*\*

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ**

*В.И.Ноздрин, С.А.Жучков*

Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва  
Медицинский институт Орловского государственного университета

Поиск новых, а также совершенствование известных лекарственных средств, более эффективных, обладающих большей биодоступностью и меньшей токсичностью, остается всегда актуальной задачей. В связи с этим встает вопрос об объективной оценке фармакологического эффекта препарата и выделении наиболее важных уровней оценки их эффективности. Это: визуальное наблюдение, описание гистологических структур кожи, их морфометрический анализ, использование моноклональных антител для изучения влияния лекарственных средств на процессы морфогенеза и др.

Говоря о первом этапе, следует обратить внимание на выбор адекватной модели для исследований, дозировки испытуемых препаратов, времени нанесения, длительности эксперимента. Все параметры содержания животных должны быть стандартизированы по продолжительности дня и ночи, чистоте воздуха, температуре, влажности, бактериальной загрязненности и соответствовать требованиям GLP. Рацион питания также должен быть стандартизирован. В процессе эксперимента необходимо наблюдение за поведением животных, состоянием их кожного и волосяного покровов, особенно в месте нанесения препарата. Все результаты должны фиксироваться в соответствующих протоколах.

Следующим этапом является морфологическая и морфометрическая оценка. Необходимо отметить, что подготовка образцов для гистологического и морфометрического исследования также должна быть стандартизирована по толщине гистологических срезов, толщине предметных и покровных стекол, времени окраски.

Для объективизации морфологических аспектов дерматотропной фармакологической активности лекарственных средств используются морфометрические методы исследования с использованием компьютерных

технологий. Набор параметров для измерения зависит от конкретной задачи. Для оценки влияния лекарственных средств на эпидермис нами применяются следующие параметры:

- измерение толщины росткового слоя эпидермиса;
- измерение толщины клеточного эпидермиса;
- оценка влияния кератолитических препаратов на роговой слой по коэффициенту разрыхления;
- измерение площади концевых отделов сальных желез с учетом соотношения базальных и дифференцированных себоцитов для оценки себостатического эффекта.

Для оценки реакции со стороны дермы применяются:

- измерение клеточной плотности дермы с распределением клеток по фактору формы;
- определение доли площади сосудов микроциркуляторного русла субэпидермального слоя дермы.

Трактовка полученных данных в значительной степени носит предположительный характер. Знание особенностей изменения гистоструктуры и морфометрических параметров эпидермиса в условиях воздействия лекарственных препаратов определяет необходимость объективной, более информативной, выполненной с применением современных иммуноморфологических методов оценки дерматотропной активности вновь разрабатываемых лекарственных средств в отношении ведущих процессов морфогенеза – пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

В связи с этим, на наш взгляд, необходимо выявление и оценка экспрессии некоторых антигенов, в частности:

*PCNA* (ядерный антиген пролиферирующих клеток) – ДНК-полимераза, экспрессируется на всех стадиях митотического цикла и позволяет оценить как пролиферативную активность клеток, так и пул стволовых и покоящихся клеток. Однако данный маркер неселективен, и не позволяет отличить деление клетки от полиплоидизации, поэтому мы выбрали еще один маркер пролиферации – *Ki-67*, который, отражает величину пролиферативного пула. Экспрессируется в *S*, *G<sub>2</sub>*, *M* – периодах. После митоза в течение 60-90 минут разрушается, поэтому клетки не окрашиваются в *G<sub>1</sub>* периоде. По своей информативности этот белок близок к *H3*-тимидиновой метке. Для оценки экспрессии *Ki-67* и *PCNA* используются индексы *PCNA* ( $I_{PCNA}$ ) и *Ki-67* ( $I_{Ki-67}$ ), которые рассчитываются по формуле

$$I (\%) = n_+ / N * 100,$$

где  $n_+$  - количество меченых ядер,

$N$  – общее число ядер в базальном и шиповатом слоях на поле зрения.

Для разделения делящихся и полиплоидизирующихся кератиноцитов используется индекс полиплоидизации ( $I_p$ ), который рассчитывается по формуле:

$$I_p(\%) = I_{PCNA} - I_{Ki-67},$$

где  $I_{PCNA}$  и  $I_{Ki-67}$  – индексы PCNA и Ki-67

*Цитокератин 10* (56,6 кД) – экспрессируется во всех слоях эпидермиса, кроме базального. Количество цитокератина 10 линейно связано с уровнем дифференцировки клеток и нарастает от базального слоя к роговому.

*Инволюкрин* – белок, экспрессирующийся в многослойных плоских эпителиях. В нормальном эпидермисе появляется в верхнем ряду клеток шиповатого слоя и может служить маркером терминальной дифференцировки кератиноцитов.

**Заключение.** Для объективной оценки дерматотропной активности новых лекарственных средств мы используем комплексный подход, включающий в себя визуальные, морфологические, морфометрические и иммуногистологические методы оценки. Следующим шагом в понимании механизмов действия лекарственных препаратов на эпидермис, должно стать изучение их влияния на выработку кератиноцитами и клетками соединительной ткани ростовых факторов. Это направление представляется важным не только в практическом, но и в фундаментальном аспекте, поскольку может улучшить наше понимание процессов морфогенеза и регенерации кожи.

\*\*\*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ СБОРА И АНАЛИЗА ИНФОРМАЦИИ О ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*В.В. Чельцов, Е.Ю. Колесникова*

ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора, отдел безопасности лекарственных средств, Москва

Масштаб проблемы побочного действия лекарственных средств, привлекает всё большее внимание, приобретая медико-социальное значение в связи с нарастающим потоком поступления новых медикаментов и увеличением числа осложнений при их использовании. В настоящее время в медицинской практике используется около 25000 лекарственных средств. Из них порядка 90% разработано в последние десятилетия. Растет не только количество лекарственных средств, но и сила их воздействия на организм. Росту медикаментозных осложнений способствует широко распространенное самолечение, прием одновременно нескольких препаратов.

Лекарственные препараты различных групп неодинаково часто приводят к побочным реакциям, что связано не только с побочным эффектом

самого препарата, но и с интенсивностью использования в клинической практике. К побочным реакциям приводят различные причины, а особенности фармакологического действия самого лекарственного препарата в терапевтических дозах не всегда определяют их. Назначение нескольких лекарственных средств одновременно при плохом представлении об их взаимодействии, препаратов иногда не самого лучшего качества усугубляется наступательной рекламной политикой фармацевтических компаний.

**Цель:** усовершенствование сбора и анализа сообщений о побочных реакциях лекарственных средств, а также разработка отчетов по получению систематизированной информации относительно поступающей информации об осложнениях лекарственной терапии.

**Результаты:** благодаря созданию и постоянной актуализации программного обеспечения для базы данных по побочным реакциям с августа 2003 года по сегодняшний день в базу данных занесено более 3600, обработанных сообщений о побочных реакциях лекарственных средств, из них около 1600 за 2005 год.

Для работы с базой данных разработаны и внедрены новые отчеты, позволяющие получать необходимую информацию:

1. Отчёт “По регионам и учреждениям”;
2. Отчёт “Выявление последствий побочных реакций в регионах по различным группам лекарственных средств”;
3. Отчёт “Выявление последствий побочных реакций по причинно-следственной связи и исходу побочной реакции”;
4. Отчёт “Выявление побочных реакций в регионах и учреждениях”;
5. Отчёт “Выявление побочных реакций в регионах и учреждениях по лекарственному средству”.

Отчёты позволяют получать следующие сведения:

1. Побочная реакция на определенное лекарственное средство;
2. Степень достоверности побочной реакции;
3. Кол-во побочных реакций в определённой группе лекарственных средств;
4. Оценка исходов побочных реакций;
5. Оценка побочных реакций по тяжести;
6. Количество сообщений из определенного региона Российской Федерации и в целом по стране.

В работе с отчётами базы данных нами получена информация о сообщениях из регионов Российской Федерации и сообщениях зарубежных фирм-производителей лекарственных средств. Поступают и обрабатываются сообщения от зарубежных фирм-производителей, в том числе о случаях произошедших на территории Российской Федерации. Отмечена тенденция к увеличению количества сообщений от зарубежных фирм-производителей. Следует отметить, что наибольшее количество сообщений



о побочных реакциях поступает из Москвы и Приморского края. В последнее время увеличилось количество сообщений от зарубежных фирм-производителей о побочных реакциях, произошедших на территории Российской Федерации.

**Выводы.** В результате анализа данных установлено, что чаще всего в стационаре приходится встречаться с осложнениями, вызванными противомикробными и противопаразитарными препаратами. Большинство осложнений вызвано антибиотиками, поскольку они наиболее часто применяются в клинической практике. Вызываемые лекарствами осложнения могут быть существенно снижены посредством осуществления комплексной программы мониторинга лекарственных средств. Хорошо организованная система мониторинга безопасности лекарственных препаратов является предпосылкой для раннего выявления риска, связанного с использованием медикаментов, и предупреждения неблагоприятных побочных реакций. За последние полгода работы с базой данных увеличилось количество сообщений от врачей и региональных центров Российской Федерации, от зарубежных фирм-производителей лекарственных средств, однако остаётся актуальным получение сообщений от врачей и региональных центров Российской Федерации. Создание во всех территориях РФ региональных центров по мониторингу побочных реакций лекарственных средств позволит существенно улучшить работу в области безопасности зарегистрированных лекарственных средств.

\*\*\*

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЕННИКОВ ОБЫКНОВЕННОЙ СЛЕПУШОНКИ (*ELLOBIUS TALPINUS PALLAS, 1770*)**

*Н.Н.Шевлюк, Е.Е.Елина*

Оренбургская государственная медицинская академия  
Оренбургский государственный педагогический университет  
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Биология репродукции обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus Pallas, 1770*) в научной литературе отражена недостаточно. Наиболее слабо исследованы вопросы, касающиеся гистофизиологии семенников этого животного. Целью данного исследования является изучение морфофункциональной характеристики эндокринных и герминативных структур семенников обыкновенной слепушонки из популяций Южного Урала на этапах цирканнуального ритма репродукции.

**Материал и методы.** Объектом исследования служили семенники 65 половозрелых особей обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus* Pallas, 1770) в возрасте от 1 до 4 лет. Отлов животных для исследования произведён в центральных и восточных районах Оренбургской области в 2003 – 2005 годах в период с апреля по ноябрь. Полученный материал обработан с использованием обзорных гистологических, гистохимических и морфометрических методов исследования.

**Результаты.** Анализ гистологических препаратов семенников свидетельствуют о том, что морфологическая картина активного сперматогенеза в семенниках самцов обыкновенной слепушонки в пределах наблюдаемых регионов Оренбургской области отмечается в период с апреля по сентябрь.

На основе структурно-функционального анализа семенников (масса семенников, соотношение объёма извитых семенных канальцев и интерстициальной ткани, состояние сперматогенеза в извитых семенных канальцах, характеристика интерстициальных эндокриноцитов) исследованные животные подразделяются на две группы.

У животных первой группы состояние семенников свидетельствовало о фертильности особей. Семенники животных первой группы имели большие размеры, диаметр извитых семенных канальцев колебался в пределах 130 - 150 микрометров. У этих животных площадь, занимаемая на срезах извитыми семенными канальцами, превышала 90 процентов. В интерстиции семенников отмечено низкое содержание соединительной ткани. В извитых канальцах наблюдался активный сперматогенез. На гистологических срезах выявлялись все стадии сперматогенеза (размножения, роста, созревания и формирования), представленные соответствующими клеточными элементами. Морфологическая характеристика структур, формирующих гематотестикулярный барьер, соответствовала структурным параметрам, свойственным для извитых семенных канальцев, в которых проявляются процессы активного сперматогенеза. В интерстиции семенников этих животных популяция интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) характеризовалась преобладанием клеток со значительными объёмами ядер и цитоплазмы, что свидетельствует о высокой стероидогенной функции этих клеток. Животные первой группы составляли большинство в исследованных популяциях слепушонки во все сроки наблюдения, их количество колебалось от 95 до 60% в период с апреля по сентябрь. Наибольшее число самцов, которые на основании морфологической картины сперматогенеза в извитых канальцах семенников могли участвовать в оплодотворении самок, отмечалось в период апреля – июня (71 – 95%), а, начиная с июля, доля размножавшихся животных снижалась и достигала 60 процентов в августе. Наши результаты согласуются с данными литературы по этому вопросу. Большинство авторов отмечают, что размножение у

обыкновенной слепушонки происходит в тёплый период года (Евдокимов Н.Г., 1997, 2001; Евдокимов Н.Г., Позмогова В.П., 1998 и др.). Однако, в сентябре нами снова отмечено повышение доли животных, в семенниках которых отмечался активный сперматогенез. Отмеченные нами факты активизации сперматогенеза в семенниках самцов обыкновенной слепушонки в осенний период нуждаются в дальнейшем изучении и осмыслении.

У животных второй группы семенники характеризовались, как правило, небольшими размерами, извитые каналцы семенников этих животных имели диаметр от 40 до 60 микрометров, в каналцах наблюдались начальные этапы сперматогенеза, среди развивающихся половых клеток в этих каналцах обнаруживались только сперматогонии и сперматоциты I порядка. Состояние клеток Лейдига у этих животных характеризовалось гетероморфностью, в популяции эндокриноцитов отмечались как эндокриноциты с высокой секреторной активностью, так и клетки, которые демонстрировали морфологические эквиваленты низкой секреторной активности. Причём у разных особей отмечалось преобладание либо клеток Лейдига с морфологическими признаками активного стероидогенеза, либо клеток Лейдига без признаков активной секреции половых стероидов. Таким образом, морфологическая характеристика семенников животных второй группы свидетельствует о невозможности участия их в процессах размножения.

Полученные нами морфометрические показатели свидетельствуют о том, что в популяциях слепушонки на территории Оренбургской области в размножении принимали участие животные, масса тела которых была в пределах 40 - 50 граммов и даже ниже. А по данным Евдокимова Н.Г., Позмоговой В.П. (1984), Старикова В.П. (1997), полученным на материале популяций слепушонки из регионов Южного Зауралья, размножавшиеся слепушонки имели массу тела не ниже 50 - 60 граммов. Следует отметить, что и масса семенников участвовавших в размножении половозрелых особей в наших наблюдениях была несколько ниже, чем в популяциях обыкновенной слепушонки из регионов Северного Казахстана, Башкирии и Челябинской области, исследованных Евдокимовым Н.Г. и Позмоговой В.П. (Евдокимов Н.Г., Позмогова В.П., 1984). Подобные различия, вероятно, свидетельствуют о биологических особенностях данных популяций слепушонки.

**Заключение.** В литературе сложилось представление о том, что у обыкновенной слепушонки в каждой семье в размножении участвует только одна самка. Что же касается участия в размножении самцов, то имеется точка зрения, согласно которой процент самцов, которые могут участвовать в размножении, превышает таковой для самок. Наши данные косвенно подтверждают эту точку зрения, морфологический анализ семенников самцов обыкновенной слепушонки свидетельствует, что

большинство исследованных животных могли принимать участие в процессах репродукции в период с весны до осени.

\*\*\*

## **ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕОРГАНИЗАЦИИ МЕЖНЕЙРОННЫХ ОТНОШЕНИЙ НЕОКОРТЕКСА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ АМИНАЗИНОМ**

*И.Ю.Шухова, В.В.Семченко*

Омская государственная медицинская академия;  
Омский НИЦ СО РАМН, Россия

Изучение закономерностей повреждения и последующего восстановления межнейронных взаимоотношений головного мозга при различных интоксикациях имеет значительную актуальность в связи с тем, что выяснение общих и специфических механизмов формирования токсической энцефалопатии позволяет осуществлять целенаправленную патогенетическую терапию этих состояний. Известно, что в зависимости от характера повреждения в головном мозге происходит сначала селективная, специфическая для ведущего патологического фактора, деструкция нейронов и синапсов головного мозга, а затем селективная репаративная реорганизация поврежденных и адаптивная реорганизация неповрежденных нейронных сетей. Все это приводит к перестройке межцентральных взаимоотношений и служит одним из многочисленных тонких механизмов изменения интегративно-пусковой деятельности головного мозга после его повреждения.

Одно из первых мест в структуре лекарственных отравлений занимают фенотиазиновые нейролептики, при отравлениях которыми летальность достигает 9-10%. Так, неблагоприятные исходы в результате острых тяжелых отравлений аминазином обусловлены развитием экзотоксического шока, при котором доминирующим является угнетение центральной нервной системы и выраженные сердечно-сосудистые нарушения. Несмотря на важность проблемы лекарственных отравлений фенотиазиновыми нейролептиками и необходимость изучения структурно-функционального состояния различных отделов головного мозга, закономерности реорганизации межнейронных взаимоотношений коры большого мозга после острой аминазиновой интоксикации изучены недостаточно полно.

Целью настоящего исследования было выявление основных структурных механизмов цито- и синаптоархитектоники неокортекса половозрелых белых крыс после острой интоксикации аминазином.

Эксперимент проведен на 30 белых крысах-самцах массой 200-300 г. Токсическая энцефалопатия моделировалась путем однократного внутри-

брюшинного введения амиазиана в дозе 5 мг/100 г массы тела. Морфологическое исследование (электронная и световая микроскопия, морфометрия) молекулярного (синаптоархитектоника) и V (цитоархитектоника) слоев префронтальной коры большого мозга проводили через 1, 3, 7, 30 и 45 суток после введения амиазиана. Изучали динамику общей численной плотности нейронов и синапсов, содержания нормо-, гипо- и гиперхромных нейронов, а также деструктивно измененных синапсов.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ "STATISTICA-6" согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных.

С помощью дисперсионного анализа (ANOVA Краскела-Уоллиса) было установлено, что в течение 45 суток после интоксикации амиазином статистически значимо изменялась общая численная плотность нейронов (критерий Краскела-Уоллиса = 17,27,  $p=0,0006$ ), синапсов (12,45,  $p=0,001$ ), содержание нормо- (10,33,  $p=0,02$ ), гипо- (20,67,  $p=0,0001$ ), гиперхромных сморщенных (14,33,  $p=0,003$ ) и несморщенных нейронов (8,24,  $p=0,04$ ), клеток-теней (17,54,  $p=0,0005$ ) и деструктивно измененных синапсов (15,8,  $p=0,001$ ).

Парный сравнительный анализ для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) показал, что в сравнении с контролем общая численная плотность пирамидных нейронов слоя V статистически значимо снижалась на 8,0% ( $p<0,05$ ) через 3 суток после введения амиазиана, а в конце наблюдения дефицит нейронов составил 16,7% ( $p<0,01$ ) (таблица). Максимальное содержание клеток-теней (15,4%) отмечалось через 3 суток, а гиперхромных сморщенных нейронов (28,6%) – через 1 сутки. Эти данные свидетельствуют о том, что 36-37% нейронов слоя V имели структурные признаки необратимых некробиотических изменений, которые развивались в течение трех суток после острой интоксикации. В более отдаленном периоде (30 и 45 суток) отмечалось статистически значимое уменьшение содержания необратимо измененных нейронов соответственно до 22,1 и 17,7% (таблица).

В течение 45 суток после введения амиазиана значительная часть (до 20-50%) синапсов молекулярного слоя неокортекса подвергалась светлomu типу деструкции с последующей их элиминацией и реорганизацией межнейронных отношений в результате активации механизмов репаративной синаптической пластичности. Были выявлены структурные проявления следующих процессов: 1) деструкция и элиминация контактов, 2) компенсаторная активация сохранившихся неповрежденных синапсов (положительное искривление плоскости контакта), 3) гиперплазия структурных элементов синапса (мембрана, цитоскелет, синаптические везикулы, митохондрии, шипиковый аппарат) с последующей гипертрофией контакта, пре- и постсинаптической частей синапса, 4) расщепление гипертрофиро-

ванных контактов с образованием перфораций, 5) рекомбинация расщепленных контактов с образованием перфорированных синапсов, 6) активное функционирование гипертрофированных и перфорированных синапсов (усиление механизмов эндо- и экзоцитоза), 7) появление в зоне перфораций устойчивых инвагинаций синаптических мембран, 8) изоляция активных зон контакта инвагинациями синаптических мембран с последующим образованием либо двух терминалей, либо двух шипиков, 9) образование мелких незрелых контактов (неосинаптогенез).

Вышеназванные структурные механизмы имели определенную динамику и реализовывались в течение длительного периода после острой интоксикации. В первые 14 суток реорганизация межнейронных взаимоотношений имела в большей степени репаративный, а затем приобретала репаративно-адаптивный характер.

**Таблица**

Численная плотность нейронов (на 0,001 мм<sup>3</sup>) в слое V сенсомоторной коры большого мозга белых крыс в различные сроки после острой интоксикации амином, M±s (среднее ± стандартное отклонение)

Показатели	Контроль	Время после введения аминазина, сут				
		1	3	7	30	45
1. Нормохромные нейроны	44,1±3,8	6,6±3,5 ***	8,0±3,4 ***	10,2±3,3 ***	10,3±2,5 ***^	14,7±3,5 ***^
2. Гипохромные и вакуолизованные нейроны	0,2±0,12	9,9±4,5 ***	6,2±2,6 ***^	6,1±2,4 ***^	9,4±3,6 ***	8,3±2,4 ***
3. Клетки-тени	0,1±0,1	3,5±1,3 ***	6,4±2,6 ***^	4,2±1,3 ***^	2,9±0,9 ***	2,2±0,9 ***
4. Гиперхромные несморщенные нейроны	0,6±0,3	10,5±4,7 ***	11,6±4,1 ***	12,9±3,6 ***	10,5±4,0 ***	7,8±1,4 ***^
5. Гиперхромные сморщенные нейроны	0,1±0,1	12,2±4,2 ***	9,4±6,2 ***^	7,2±3,2 ***^	5,7±1,9 ***^	4,5±1,9 ***^
6. Общая численная плотность нейронов	45,0±4,3	42,7±8,3	41,4±4,2 *	40,5±4,1 *	38,7±6,6 *	37,5±6,3 **^

Примечание: (\*) – различия статистически значимы в сравнении с контролем и (^) – с первыми сутками. \*, ^ - p<0,05, ^^ - p<0,01, \*\*\* - p<0,001 (критерий Колмогорова-Смирнова).

Вполне вероятно, что вышеназванные механизмы объединены в единый универсальный цикл изменений синапсов, который начинается активацией синаптогенеза, а заканчивается образованием высокоэффективных синаптических устройств или автономных синапсов. На фоне высокого содержания реактивно измененных нейронов и уменьшения их плотности это

существенно изменяет межнейронные взаимоотношения в коре большого мозга.

Таким образом, морфогенетической основой реорганизации межнейронных отношений в неокортексе при интоксикации аминазином является сочетание механизмов повреждения нейронов, синапсов и различных видов синаптической пластичности. Это подтверждается данными многочисленных исследований, согласно которым в поврежденном мозге имеет место не только деструкция нейронов и синапсов, но и высокая пластичность сохранившихся синапсов, за счет которой происходит реорганизация нейронных сетей и частичное восстановление функций поврежденного мозга.

\*\*\*

### ЦИТОКЕРАТИНЫ ЭПИДЕРМИСА

#### Краткий обзор

*Т.А.Белоусова, С.А.Жучков, Е.Г.Крутых, В.И.Альбанова, В.И.Ноздрин*  
Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва;  
Медицинский институт Орловского государственного университета

В состав цитоскелета клеток входят актинсодержащие микрофиламенты, тубулинсодержащие микротрубочки и промежуточные филаменты [11]. Микрофиламенты и микротрубочки вовлекаются в различные процессы, происходящие на клеточном уровне – деление, сокращение, ориентация, поляризация, фиксация и др. [12]. Промежуточные филаменты (диам. 7–11 мкм) представляют собой истинный внутренний цитоскелет, основные функции которого заключаются в поддержании формы клетки, защите ее от травм, защите клеточного ядра. Они получили такое название, потому что по своим размерам занимают промежуточное положение между актиновыми нитями и тубулиновыми структурами. Известно, по меньшей мере, 5 типов промежуточных филаментов – цитокератины (характерны для эпителиальных тканей, при этом каждому эпителию присущ свой специфический образец цитокератинов), виментиновые филаменты (обнаруживаются в соединительнотканых и мышечных клетках мезенхимного происхождения, астроцитах, клетках Сертоли), десминовые (встречаются в мышечных элементах), нейрофиламенты (характерны для нейронов), глиальные филаменты (присущи астроглии) [11]. В настоящей работе сделана попытка обобщить в кратком обзоре опубликованные за последние 25 лет основные сведения о цитокератинах, что должно, на наш взгляд, способствовать углублению представлений о строении и функционировании эпидермиса.

Цитокератины представляют собой нерастворимые в воде полипептиды с рН от 5,0 до 8,0 и молекулярной массой 40 – 70 кД (килодальтон), формирующие во всех эпителиях ассоциированные с десмосомами тонофиламенты толщиной около 10 нм. В цитоплазме эпителиальных клеток кератины промежуточных филаментов образуют сложные лучи, идущие от ядра к цитолемме, где они взаимодействуют с десмосомами и полудесмосомами [12]. Цитокератины интегрируют внутриклеточное пространство и формируют сеть, которая придает кератиноцитам прочность. Нарушения в цитоскелете ведут к нарушениям межклеточных взаимодействий.

Moll R. et al. [11] обобщили основные сведения о цитокератинах, накопленные ко времени публикации цитируемой статьи, названной автора-



ми «Каталог цитокератинов: образцы экспрессии в нормальных эпителиях, опухолях и культивируемых клетках». Приведем некоторые из этих данных:

– *кератины 1, 2, 3, 4, 5, 6* – относительно большие полипептиды с основными свойствами; характерны для многих многослойных эпителиев;

– *кератины 7, 8* – цитокератиновые полипептиды промежуточного размера, имеющие электрический заряд; найдены в эпителии трахеи, переходном эпителии слизистой оболочки мочевого пузыря, некоторых слюнных железах, клетках HeLa);

– *кератины 9, 10, 11* – имеют относительно большие или промежуточные размеры; это – кислые кератиновые полипептиды, обнаруживаемые только в эпидермисе;

– *кератин 12* – встречается только в эпителии роговицы, обладает кислыми свойствами;

– *кератин 13* – встречается в слизистой оболочке языка, ануса, трахеи и пищевода;

– *кератины 14, 15, 16, 17* – небольшие кислые кератины, обнаруживаемые в эпидермисе и в культуре кератиноцитов, а также во многих неороговевающих эпителиях, в трахее, железах;

– *кератин 18* – его распределение аналогично распределению кератина 8;

– *кератин 19* – мелкие молекулы с кислыми свойствами, встречаются во многих эпителиях, в щеточной кайме кишечных эпителиоцитов, в культуре ткани, в плоскоклеточных карциномах.

Осуществляя защитную функцию кожи, кератиноциты синтезируют основные структурные компоненты эпидермального барьера через запрограммированный процесс дифференцировки. Во время этого процесса в них образуются важнейшие структурные и каталитические протеины – кератины, инволюкрин, филаггрин, трансглутаминаза; при этом складывается впечатление, что экспрессия инволюкрина, происходит позднее, чем экспрессия больших кератинов (характерных для терминальной дифференцировки кератиноцитов). Сами кератиноциты претерпевают структурные изменения. Происходит образование десмосом, в цитоплазме из кератиновых мономеров формируются тонофиламенты, появляются тельца Одланда, гранулы кератогиалина, усложняется цитоскелет. Пока остается неясным, локализуются различные полипептиды в одних и тех же тонофиламентах, или последние различаются по цитокератиновому составу. Достигая зернистого слоя, клетки вступают в деструктивную фазу. В верхних отделах этого слоя происходит протеолитическая деградация основной массы органелл и ядра, а также – высвобождение содержащих липиды пластинча-

тых тел. Одновременно кератины стабилизируются дисульфидными связями, кератиновые филаменты организуются в большие пучки, а белок рогового конверта инволюкрин ковалентно связывается с мембранными протеинами с помощью Са-зависимого фермента – трансглутаминазы. Роговой слой эпидермиса состоит, в основном, из связанных дисульфидами кератиновых филаментов, окруженных конвертом из протеинов. Роговые чешуйки удерживаются вместе с помощью десмосомальных соединений и липидов, высвобождаемых из ламеллярных телец [6].

В эпидермисе, по мнению Moll R. et al. [11], экспрессируется, по меньшей мере, 10 цитокератинов. Наличие у каждого из них своей информационной РНК свидетельствует о том, что все они (кроме, по-видимому, К2) являются продуктами трансляции, а не фрагментами разрушенных протеолизом молекул-предшественников.

В базальном слое эпидермиса экспрессируются два кератина – К5 (58 кД) и К14 (50 кД), при этом кератин К14 считается маркером многослойных эпителиев. В надбазальных слоях образуются К1 (67 кД), К2 (65 кД), К10 (56,5 кД), К11 (56 кД) и оба предыдущие. Таким образом, когда кератиноциты покидают базальный слой, в них индуцируется синтез самых больших кератинов, и появление их иРНК является одним из ранних биохимических признаков вступления клеток на путь терминальной дифференцировки. Методом иммунофлюоресценции было показано, что К1 присутствует во всех надбазальных слоях, в то время как К10 и К11 располагаются более поверхностно, т.е. достижение определенного уровня К1 является, по-видимому, необходимым стимулом для экспрессии К10 и К11 [10]. В полностью дифференцированной роговой чешуйке большие кератины (имеющие большую молекулярную массу и являющиеся маркерами терминальной дифференцировки) составляют примерно 85% тотального протеина. Установлено, что пара 56,5/67 кД формирует большие макрофибриллярные пучки, а 50/58 кД комплексы образуют типичные структуры промежуточных филаментов [6]. Цитокератин с молекулярной массой 46 кД есть в клетках волос и сальных желез, но отсутствует в межфолликулярном эпидермисе [8]. Процессы, составляющие суть кератинизации, удивительным образом отрегулированы во времени и пространстве, и при нарушении этой сбалансированной регуляции развиваются некоторые заболевания кожи, при которых разграничительная барьерная функция эпидермиса может стать слабее [6].

Исследованию цитокератинового профиля кератиноцитов при различных кожных болезнях посвящено значительное число исследований. Было установлено, что полипептидный состав эпидермального кератина в условиях кожной патологии варьирует [15].

С использованием моноклональных антител был изучен цитокератиновый состав эпидермиса человека при ряде заболеваний. Приведем лишь

некоторые примеры. Так, оказалось, что кератины с молекулярной массой 50 кД и 58 кД, т.е. синтезирующиеся в базальном слое, обнаруживались при всех исследованных болезнях кожи, что поддерживает концепцию о том, что эти кератины являются постоянными маркерами кератиноцитов. Однако в клетках недифференцированной базальноклеточной карциномы было продемонстрировано полное отсутствие кератинов.

При псориазе (не всегда) в биоптатах эпидермиса обнаруживается пониженный уровень кератинов с молекулярной массой 65-67 кД [15]. Согласно мнению Thaler M. [15], уникальными для псориаза являются цитокератины, имеющие молекулярную массу 54-57 кД. Steinert P.M. et al. [13] находили кератины с малым молекулярным весом (менее 50 кД) во всех образцах кожи при псориазе, пластинчатом ихтиозе, фолликулярном дискератозе (болезни Дарье).

Кератины 48 кД и 56 кД синтезируются только при культивировании (значение этих «культуральных» кератинов представляется не вполне ясным). *In vivo* они обнаруживаются при всех гиперпролиферативных расстройствах и, возможно, являются маркерами гиперпролиферирующих кератиноцитов [13]. В связи с вышесказанным культивируемые эпидермальные клетки человека могут рассматриваться как модель эпидермальной гиперплазии [15]. Если кератиноциты из псориатического эпидермиса и базальноклеточной карциномы растить в культуре ткани, они становятся похожими на культивированные нормальные эпидермальные клетки [13].

Таким образом, болезни кожи влияют на экспрессию кератинов, однако вопрос, насколько изменения цитокератинового спектра специфичны для определенных заболеваний, долго оставался открытым. Складывалось впечатление, что отклонения от нормы во внутриклеточном представительстве кератинов являются скорее следствием болезней, чем их причиной.

В настоящее время установлено, что некоторые заболевания обусловлены патологическими мутациями генов, контролирующих экспрессию определенных кератинов. Мутации эти идентифицированы; они являются причиной развития ряда заболеваний, сопровождающихся легкой повреждаемостью кожи и названных «болезни кератина», – простого буллезного эпидермолиза, буллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии, буллезного ихтиоза, врожденной пахионихии, эпидермолитической ладонно-подошвенной кератодермии, белого губчатого невуса [12].

Так, в основе простого буллезного эпидермолиза, характеризующегося внутриэпидермальным образованием пузырей, лежат мутации генов, кодирующих кератины K5 (58 кД) и K14 (50 кД). В базальных кератиноцитах при одном из видов данной патологии (герпетиформном простом буллезном эпидермолизе Доулинг-Меара) была выявлена аномальная скученность кератиновых филаментов.

При буллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии (эпидермолитическом гиперкератозе) цитолиз развивается в супрабазальных слоях эпидермиса. На ультраструктурном уровне в условиях данного заболевания базальные клетки представляются неизмененными, а аномальное сгущивание тонофиламентов, ведущее к коллапсу цитоскелета, выявляется в супрабазальных клетках. Мутации при этом были обнаружены в генах, отвечающих за экспрессию цитокератинов K1 (67 кД) и K10 (56,5 кД).

Буллезный ихтиоз Сименса (эпидермолитический гиперкератоз с утолщением эпидермиса и поверхностным образованием пузырей преимущественно на гибкательных поверхностях) отличаются агрегация тонофиламентов и ограниченный цитолиз в верхних отделах шиповатого слоя и в зернистом слое. Считают, что мутации, ответственные за возникновение данного процесса, происходят в генах, кодирующих K2e (65 кД) в сочетании с K10 (56,5 кД). В обзорной статье F.J.D. Smith [12] приводятся данные и в отношении других нозологических единиц (врожденной пахионихии, стеатоцистомы множественной, ладонно-подошвенной кератодермии и др.) в свете обусловленности их развития мутациями генов, кодирующих синтез определенных цитокератинов. Всего по состоянию на 2002 г. мутации в 18-и генах, кодирующих экспрессию кератинов, ассоциированы с заболеваниями кожи. Считают возможным при наличии семейных мутаций проведение пренатальной диагностики с использованием материала из ворсин хориона, полученного на 11-12 неделях беременности.

Таким образом, если ранее считалось, что изучение кератинов практически ничего не дает для дифференциальной диагностики патологических состояний кожи, то, благодаря последним достижениям в этой области, становится возможной диагностика этих болезней («болезней кератина») методами молекулярной генетики в сочетании с клиническим исследованием и морфогенетическим анализом.

Несмотря на то, что причина ряда врожденных заболеваний кожи, характеризующихся нарушениями кератинизации, стала известна, лечение этих состояний путем воздействия на этиологический фактор (мутации генов, контролирующих синтез цитокератинов) на сегодняшний день не представляется возможным. Однако существует группа соединений, с помощью которых можно существенно модифицировать процесс дифференцировки кератиноцитов, достигая положительного клинического эффекта. К ним относятся витамин А (ретинол) и его синтетические производные – ретиноиды (ретиноевые кислоты, ацитретин, аретиноидная кислота). От концентрации витамина А зависит природа синтезируемых кератинов [7]. Механизм воздействия ретиноидов на клетку заключается в воздействии на экспрессию генов. Таким образом, ретинол является природным генным регулятором.

Добавление ретиноевой кислоты к среде, в которой культивируются клетки эпидермиса, подавляет экспрессию К1 и К10 – кератинов, специфических для терминальной дифференцировки. Общее содержание кератинов в клетках под воздействием ретиноидов снижается примерно на 1/3 [6]. Под влиянием производных витамина А образование роговых чешек редуцируется в 10 – 100 раз, вследствие чего роговой слой эпидермиса уменьшается или исчезает.

Было показано, что ретиноевая кислота не только подавляет экспрессию больших кератинов, но и индуцирует синтез 2-х новых, которые в норме в эпидермисе *in vivo* не экспрессируются – К19 (40 кД) и К13 (52 кД). Считают, что индукция К13 может иметь отношение к уменьшению числа и силы сцепления десмосомальных контактов между супрабазальными клетками многослойных эпителиев [9].

Данные о том, ингибируют или стимулируют ретиноиды эпидермальную пролиферацию, противоречивы. Низкие дозы ретиноидов ее усиливают, высокие, – по-видимому, угнетают [5, 7,]. Одним из морфологических признаков специфического действия витамина А и его производных на эпидермис является увеличение толщины эпителиально-клеточного пласта за счет стимуляции пролиферативной активности кератиноцитов [4, 2]. При этом для проявления специфической активности ретинола пальмитата при кожном нанесении содержащих его мазей необходимы более низкие (на порядок) концентрации вещества, чем при пероральном введении масляных растворов витамина [5]. На основании наших данных можно сделать вывод, что наружное нанесение мази Видестим<sup>®</sup>, содержащей 0,5% ретинола пальмитата, по влиянию на пролиферативные процессы в эпидермисе эквивалентно приему внутрь высоких доз витамина А [3].

В концентрациях, примерно в 10 раз превышающих физиологические, ретиноиды подавляют экспрессию не только кератинов, специфических для терминальной дифференцировки кератиноцитов, но и протеинов, участвующих в образовании рогового конверта [7].

Изучение в условиях культуры ткани цитокератинового профиля кератиноцитов под воздействием неароматических и полиароматических ретиноидов позволило Korge B. et al. [10] предположить, что обе группы ретиноидов способны индуцировать близкий к эмбриональному тип дифференцировки кератиноцитов, так как под их воздействием увеличивается содержание в них К13, К15 и К19, совместная экспрессия которых характерна для развития эпидермиса в эмбриогенезе.

В экспериментах *in vitro* выявлено, что ретиноиды могут модифицировать дифференцировку себоцитов сальных желез путем модулирования экспрессии в них кератинов. Под их воздействием снижался уровень К5, К14, К6 и К16, увеличивалось количество К17 и К19 и практически не изменялось содержание К4 (кератин, специфический для себоцитов) и К13.

Установлено, что воздействие ретиноидов вызывает уменьшение размеров сальных желез и подавляет продукцию сала, возможно, благодаря торможению терминальной дифференцировки себоцитов [16].

Таким образом, даже краткое перечисление некоторых аспектов воздействия ретиноидов на эпидермис свидетельствует о том, что соединения этой группы существенно изменяют морфогенез эпителиоцитов эпидермиса – усиливают пролиферацию кератиноцитов, уменьшают их адгезию, усиливают клеточные движения и перемещения, ингибируют формирование рогового конверта, тормозят терминальную дифференцировку, омолаживают клеточную популяцию, проявляют себостатические свойства. Значительная часть перечисленных эффектов обусловлена их воздействием на экспрессию цитокератинов. Высокая биологическая дерматотропная активность ретиноидов послужила основанием для создания новых отечественных и зарубежных лекарственных средств с использованием их в качестве субстанций для патогенетического лечения ряда кожных заболеваний [1, 4, 2, 3].

### Литература

1. *Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами. – М.: Изд. ФНПП «Ретиноиды», 2003. – 112 с.
2. *Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. – М.: Изд. ФНПП «Ретиноиды». – 2005. – 127 с.
3. *Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И.* Гистофармакологические исследования кожи (наш опыт). – М.: Изд. ЗАО «Ретиноиды», 2006. – 380 с.
4. *Ноздрин В.И., Земсков В.М., Волков Ю.Т.* Иммуноморфологические аспекты действия витамина А. – М.: Изд. ФНПП «Ретиноиды». – 2004. – 103 с.
5. *Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Гузев К.С. и др.* Экспериментальное исследование специфической фармакологической активности мази Видестим // Альманах «Ретиноиды». - М.: Изд. ФНПП «Ретиноиды» – 2000. – Вып. 8. – С. 11 – 16.
6. *Eckert R.L., Rorke E.A.* Molecular biology of keratinocyte differentiation // *Environmental Health Perspectives.* – 1989. – Vol. 80, March. – P. 109 – 116.
7. *Fuchs E., Green H.* Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A // *Cell.* – 1981. – Vol. 25, No 3. – P. – 617 – 625.
8. *Hunter L., Skerrow D.* The proteins of living psoriatic epidermis // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1981. – Vol. 714. – P. 164 – 169.
9. *Kopan R., Traska G., Fuchs E.* Retinoids as important regulators of terminal differentiation: examination keratin expression in individual epidermal cells at various stages of keratinization // *J. Cell Biol.* – 1987. – Vol. 105, No 1. – P. 427 – 440.
10. *Korge B., Stadler R., Mischke D.* Effect of retinoids on hyperproliferation-associated keratins K6 and K16 in cultured human keratinocytes: A quantitative analysis // *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – Vol. 95, No 4. – P. 450 – 455.

11. *Moll R., Werner W.F., Schiller D.L.* The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells // *Cell.* – 1982. – Vol. 31, No 1. – P. 11 – 24.
12. *Smith F.J.D.* The molecular genetics of keratin disorders // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2003. – Vol. 4, No 5. – P. 347–364.
13. *Steinert P.M., G.L. Peck, W.W. Idler.* Structural changes of human epidermal keratin in disorders of keratinization // In *Biochemistry of normal and abnormal epidermal keratinization.* – Tokyo: I.A. Bernstein and M. Seiji, editors. University of Tokyo Press, 1980. – P. 391 – 406.
14. *Thaler M., K. Fukuyama, W.L. Epstein and K.A. Fisher.* Comparative studies of keratins isolated from psoriasis and atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* – 1980. – Vol. 75. – P. 158.
15. *Weiss R.A., Eichner R., Tung-Tien Sun.* Monoclonal antibody analysis of keratin expression in epidermal diseases: a 48- and 56-kdalton keratin as molecular markers for hyperproliferative keratinocytes // *J. Cell Biol.* – 1984. – Vol. 98, No 4. – P. 1397 – 1406.
16. *Zouboulis C.C., Korge B., Akamatsu H .et al.* Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96, No 5. – P. 792 – 797.

\*\*\*

## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА

### Краткий обзор

*И.В.Горпинич, В.И.Ноздрин*

Медицинский институт Орловского государственного университета

Эмбриональные стволовые клетки млекопитающих функционируют лишь на протяжении ограниченного периода раннего онтогенеза. Однако в постэмбриональном периоде происходит регулярное обновление клеточных структур, а также восстановление поврежденных или, в некоторых случаях, утраченных участков тканей и органов (физиологическая и репаративная регенерация). Эти процессы свидетельствуют о том, что некоторые системы обладают комплексами собственных стволовых клеток, которые сохраняют способность к делению на протяжении всего жизненного цикла организма и являются пролиферативным резервом тканей. Характерными особенностями стволовых клеток являются: 1) относительно небольшое количество в составе популяции; 2) невысокая частота митозов; 3) возможность длительного пребывания в фазе покоя; 4) способность производить транзиторные клетки, обладающие мультипотентностью; 5) локализация в достаточно определенных и защищенных районах ткани с выраженной васкуляризацией; 6) относительная недифференцированность; 7)

способность образовывать колонкообразные структуры (по типу эпидермальных пролиферативных единиц) [2, 5].

Волосной фолликул можно рассматривать как отдельную структурно-функциональную единицу кожи, способную не только обновлять собственные компоненты в процессе жизненного цикла, но и осуществлять циклические преобразования по инверсному образцу [16]. Большинство авторов придерживаются мнения, что регуляторный механизм волосяного цикла заключен в самом фолликуле и характеризуется автономностью, хотя и подвергается модуляции многочисленными внешними сигналами. Тем не менее, неоднозначным представляется вопрос о кинетике клеточных популяций в пределах фолликула и роли различных пролиферативных структур в организации и управлении циклом роста волос.

Выраженные свойства стволовых клеток присущи двум клеточным комплексам волосяного фолликула. В нижней части луковицы, охватывающей дермальный сосочек, расположена популяция недифференцированных плюрипотентных клеток (матрица), представляющая зону максимальной эпителиальной пролиферации. Матричные клетки являются иммунологически привилегированными и не экспрессируют на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС I) [17]. Вторая зона стволовых эпителиальных клеток расположена в области дистального наружного корневого влагалища на уровне прикрепления *M. arrector pili*, формируя так называемую колбу, которая не окрашивается рутинными красителями [1, 19]. Эта зона морфологически выражена в фолликулах человека (особенно эмбриональных) и слабо различима в фолликулах мыши. Вопрос о роли указанных клеточных комплексов в организации структуры и циклического функционирования волосяных фолликулов продолжает оставаться дискуссионным. Так, в 1991 году Sun T.-T. и соавт. [18] была предложена первая модель кинетики клеточных популяций волосяного фолликула, которая основывалась на приоритетности зоны колбы и включала следующие положения: 1) стволовые клетки волосяного фолликула сосредоточены в области выпячивания; 2) стадия анагена волосяного цикла начинается с активной пролиферации клеток колбы в ответ на индуктивные сигналы, исходящие со стороны дермального сосочка; 3) стволовые клетки колбы являются источником всех эпидермальных компонентов фолликула, включая матрицу волосяной луковицы; 4) клетки матрицы имеют ограниченный пролиферативный потенциал, что, вероятно, определяет продолжительность периода анагена; 5) перемещение дермального сосочка в направлении эпидермиса в фазе катагена является решающим событием в установлении контакта между ним и регионом вздутия, что определяет начало следующего волосяного цикла; 6) дермальный сосочек производит факторы, стимулирующие деление стволовых клеток колбы и последующую миграцию дочерних транзиторных клеток в область матрицы



фолликула, таким образом иницируя анаген [18]. Представление о стволовых клетках колбы как источнике обновления структур волосяного фолликула было поддержано в более поздних работах [3, 9].

Экспериментальные исследования других авторов внесли ряд корректив в предложенную гипотезу. Так, с использованием иммуногистохимических методов было показано, что в раннем анагене волосяного фолликула мыши и человека клетки матрицы обладают независимым пролиферативным потенциалом наряду с клетками колбы [4, 22]. Эти две клеточные популяции изначально дискретны в структурно-функциональном отношении в телогеновой фазе цикла [12]. Также было показано, что первые митозы в области колбы регистрируются не ранее анагена II и в значительном количестве определяются в анагене III, в то время как активная пролиферация матричных клеток наблюдается уже в анагене I [11]. Учитывая тесный контакт матрицы фолликула с дермальным сосочком, можно полагать, что данный факт свидетельствует о первичной роли матричной популяции стволовых клеток в активации нового цикла.

Последующая роль плюрипотентных клеток матрицы и колбы в процессе формирования и дифференцировки фолликулярных структур может быть различна. Результатом пролиферативной активности матричной области является образование слоев внутреннего корневого влагалища и стержня волоса, тогда как клетки колбы дают начало эпителиальным слоям наружного корневого влагалища, о чем свидетельствует идентичность иммуногистохимического профиля указанных структур [3]. Более ранние исследования [15] дают морфогенетическое подтверждение двойного происхождения составляющих фолликула. Так, при физическом разделении зоны колбы и области дермального сосочка в коже безволосых мышей, первая популяция стволовых клеток формировала направленный вглубь дермы длинный тяж недифференцированных клеток, подобно развитию наружного корневого влагалища в нормальном фолликуле. Клетки матрицы, ассоциированные с волосяным сосочком и погруженные в дермальный слой, также сохраняли пролиферативную активность и давали начало структурам, напоминающим стержень волоса и внутреннее корневое влагалище.

Неоднозначным представляется факт сохранения митотической активности в зоне колбы в период позднего анагена (стадия VI), когда все структуры волосяного фолликула, включая наружное корневое влагалище, полностью сформированы. Помимо участия в организации компонентов волосяного фолликула во время его циклических преобразований эта зона рассматривается также как источник регенерации эпидермиса и клеток сальных желез [7, 20, 21]. Отмечена миграция клеток из этой области в направлении эпидермиса и их участие в восстановлении поврежденных участков. Кроме того, при гиперпролиферативных заболеваниях, а также при заживлении ран, в эпидермисе обнаруживается экспрессия цитокератинов

6, 16 и 17, типичных только для клеток наружного корневого влагалища [6, 14], что свидетельствует о существенной роли транзиторных стволовых клеток в этих процессах и о взаимосвязи между эпидермисом и волосяным фолликулом.

В ряде работ обращается внимание на образование в позднем анагене особого недифференцированного клеточного комплекса, располагающегося у мышей асимметрично в зоне интрафолликулярного эпидермиса в виде латерального диска, а в фолликуле человека – в нижней части наружного корневого влагалища. Эти участки не окрашиваются рутинными красителями, но иммуногистохимически проявляют специфическую активность в отношении экспрессии ряда белков, в том числе K17 [10], *a2* интегрина, K14 и K19 (специфический маркер пролиферирующих клеток) [4]. Показано, что клетки латерального диска резистентны в отношении апоптоза, которому подвергаются эпителиальные компоненты фолликула в начале катагеновой фазы цикла [13]. Предполагается, что данная область может представлять собой популяцию транзиторных клеток, исходящих из зоны колбы, роль которых заключается в формировании новой генерации стволовых клеток матрицы после апоптотической деструкции его предшественника в катагене [12]. При этом центральным событием, определяющим их переход из разряда транзиторных клеток в стволовые, обладающие высокой степенью восприимчивости к морфогенетическим сигналам, является установление тесного структурно-функционального контакта с фибробластами дермального сосочка на протяжении катагена и телогена.

Таким образом, по данным литературы, в волосяном фолликуле стволовые клетки локализуются:

- в области прикрепления мышцы, поднимающей волос; с ними связана физиологическая регенерация наружного корневого влагалища, сальной железы и репаративная регенерация межфолликулярного эпителия;

- в области матрицы; с ними связана регенерация внутреннего корневого влагалища и стержня волоса;

- в нижней части наружного корневого влагалища (у человека); эти клетки могут быть транзиторными между стволовыми клетками колбы и матрицы.

### Литература

1. *Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В.* Алопеция. – М.: Мед. книга, 2000. – 192 с.
2. *Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А.* Стволовые клетки: эволюция концепции // Вестн. дерматол. – 2005. – №2. – С. 4–8.
3. *Akiyama M., Smith L.T., Shimizu H.* Changing patterns of localization of putative stem cells in developing human hair follicles // J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 114. – P. 321–327.

4. *Commo S., Gaillard O., Bernard B.A.* The human hair follicle contains two distinct K19 positive compartments in the outer root sheath: a unifying hypothesis for stem cells reservoir? // *Differentiation*. – 2000. – Vol. 66. – P. 157–164.
5. *Cotsarelis G.* Hair follicle development, cycling and stem cells // *Prog. Dermatol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 1–8.
6. *Funchs S., Merrill B.J., Jamora C. et al.* At the roots of never ending cycle // *Dev. Cell*. – 2001. – Vol. 1. – P. 13–25.
7. *Lavker R.M., Sun T.T., Oshima H. et al.* Hair follicle stem cells // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* – 2003. – Vol. 8 – P. 28–38.
8. *Legue E., Nicolas J.F.* Hair follicle renewal: organization of stem cells in the matrix and the role of stereotyped lineages and behaviors // *Development*. – 2005. – Vol. 132. – P. 4143–4154.
9. *Lyle S., Christofidou-Solomidou M., Liu Y. et al.* Human hair follicle bulge cells are biochemically distinct and possess an epithelial stem cell phenotype // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* – 1999. – Vol. 4. – P. 296–301.
10. *McGowan K.M., Coulombe P.A.* Keratin 17 expression in the hard epithelial context of the hair and nail, and its relevance for the pachyonychia congenita phenotype // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 1101–1107.
11. *Morris R.J., Pottern C.S.* Highly persistent label-retaining cells in the hair follicle of mice and their fate following induction of anagen // *J. Invest. Dermatol.* – 1999. – Vol. 112. – P. 470–475.
12. *Panteleev A.A., Colin A.B., Jahoda C.A. et al.* Hair follicle predetermination // *J. Cell Sci.* – 2001. – Vol. 114. – P. 3419–3491.
13. *Panteleyev A.A., Botchkareva N.V., Sundberg J.P. et al.* The role of the hairless (hr) gene in the regulation of hair follicle catagen transformation // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 159–171.
14. *Panteleyev A.A., Paus R., Wanner R. et al.* Keratin 17 gene expression during the murine hair cycle // *J. Invest. Dermatol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 324–329.
15. *Panteleyev A.A., van der Veen C., Rosenbach T. et al.* Towards defining pathogenesis of the *hairless* phenotype // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 110. – P. 902–907.
16. *Paus R., Cotsarelis G.* The biology of hair follicles // *Med. Dis.* – 1999. – Vol. 341, №7. – P. 491–497.
17. *Paus R., Eicgmuller S., Hofman U.* Expression of classical and non-classical MHC class I antigens in murine hair follicles // *Br. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 131, № 2. – P. 177–183.
18. *Sun T.T., Cotsarelis G., Lavker R.M.* Hair follicular stem cells: the bulge-activation hypothesis // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96. – P. 77S–78S.
19. *O'Shaughnessy R.F., Christino A.M.* Stem cells in the epidermis // *Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.* – 2001. – Vol. 14, № 6. – P. 350–357.
20. *Taylor G., Lehrer M.S., Jensen P.J. et al.* Involvement of follicular stem cells in forming not only follicle but also the epidermis // *Cell*. – 2000. – Vol. 102. – P. 451–461.
21. *Jagoda C.A., Reynolds A.J.* Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing // *Lancet*. – 2001. – Vol. 385. – P. 1445–1448.
22. *Tezuka M., Ito M., Takazawa T. et al.* Investigation of germinative cells in generating and renewal anagen hair apparatus in mice using anti-bromodeoxyuridine monoclonal antibody // *J. Dermatol. Sci.* – 1991. – Vol. 2. – P. 434–443.

# К ВОПРОСУ ОБ ЭПИДЕРМАЛЬНОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ЕДИНИЦЕ

## Краткий обзор

*С.А.Жучков, Е.Г.Крутых, А.Г.Алексеев, М.В.Горелова,  
В.П.Бобылев, В.И.Ноздрин*

Медицинский институт Орловского государственного университета

Эпидермис является поверхностным слоем кожи и представляет собой постоянно обновляющуюся систему, в которой одновременно протекают процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза, поддерживающие динамическое равновесие и играющие важную роль в сохранении целостности эпителиального пласта [20]. В основе многих заболеваний кожи лежит нарушение одного или нескольких процессов морфогенеза кератиноцитов. В частности, при псориазе увеличивается пролиферативная активность клеток, что вместе с уменьшением уровня их дифференцировки и апоптотической гибели приводит к появлению псориатических папул и бляшек [1, 4, 8, 13]. Следовательно, понимание процессов морфогенеза, протекающих в эпидермисе, может способствовать разработке новых методик лечения заболеваний кожи.

Строение эпидермиса можно рассматривать с традиционных позиций, при этом считается, что он образован базальным, шиповатым, зернистым, блестящим (только в толстой коже) и роговым слоями клеток. В процессе дифференцировки клетки выталкиваются из нижележащих слоев в поверхностные, что создает впечатление многослойности, причем в пределах одного слоя лежат клетки, имеющие один уровень дифференцировки [3, 5]. Однако для изучения процессов морфогенеза кератиноцитов и патогенеза различных заболеваний кожи данный подход непригоден, так как и морфогенетические, и патологические процессы развиваются в пределах дифферона (по «вертикали»), а не слоя (по «горизонтали») [3]. Поэтому строение эпидермиса, а также оценку влияния лекарственных препаратов на процессы морфо- и патогенеза лучше рассматривать с позиций дифферонного подхода, с точки зрения которого эпидермис представляет собой систему клеточных дифферонов, объединенных в эпителиальные пролиферативные единицы (ЭПЕ).

ЭПЕ описана в 1974 году С.С. Potten и Т. Allen [16, 31], которые показали, что в эпидермисе клетки располагаются в виде колонок, клетки которых представляют собой клон от стволовых клеток, лежащих в базальном слое. В состав ЭПЕ входят кератиноциты на разных стадиях клеточного цикла и клетки Лангерганса, а также, по некоторым данным [2], и другие клетки, в частности, меланоциты (меланинообразующая единица). Колонча-

тая организация эпидермиса имеет регионарные особенности, в частности ЭПЕ отсутствуют в толстой коже ладоней и подошв [14].

Клетки в составе ЭПЕ расположены строго определенным образом. Так, в базальном слое находятся пролиферирующие клетки (в виде гексагональных комплексов), дифференцирующиеся же клетки расположены в виде колонки (шириной в одну клетку) над ними. Число базальных клеток в одной ЭПЕ составляет в среднем 10-11, причем только 6-7 из них способны к делению, а из оставшихся – одна является клеткой Лангерганса, а 2-3 являются постмитотическими кератиноцитами, которые затем мигрируют в вышележащие слои [12]. C.S. Potten [31] считал, что стволовая клетка присутствует в центре каждой ЭПЕ, однако, согласно данным Kameda T. et al [22], клон одной стволовой клетки может занимать площадь, равную 5-6 ЭПЕ, т.е. клон одной стволовой клетки может служить началом для соседних ЭПЕ [12].

В гистологическом плане в базальном слое можно выделить два типа кератиноцитов – кератиноциты с гладкой и зубчатой поверхностями, причем считается, что стволовыми являются клетки первого типа, в то время как зубчатые кератиноциты, обладая высокой пролиферативной активностью, делятся и мигрируют вдоль боковых поверхностей эпителиальных колонок [3, 5, 14, 26, 29].

При делении стволовой клетки часть её потомков превращается в транзиторные клетки, которые совершают несколько делений, находясь еще в базальном слое, после чего начинают дифференцироваться и переходят в супрабазальные слои [11, 12], а другая часть клеток остается в  $G_0$  периоде, причем в течение достаточно длительного времени (до 8-10 недель) [26, 33]. По морфологическим признакам отличить друг от друга стволовые и транзиторные клетки достаточно трудно, поэтому для идентификации стволовых клеток предложен ряд маркеров: кератин 19, интегрины  $\beta 1$  [12] и  $\alpha 6 \beta 4$ , внутриклеточный белок p 63, кроме этого стволовые клетки экспрессируют низкий уровень маркера клеточной поверхности (рецептор трансферрина) [11, 12, 21]. При применении моноклональных антител к этим маркерам выяснено, что популяция стволовых клеток составляет только 8-10% от количества базальных кератиноцитов.

Переходные (транзиторные) клетки теряют свойства, присущие стволовым, не сразу, а в течение 2-4 делений [11, 12, 14], с чем может быть и связана трудность в выделении стволовых клеток. После перехода в шиповатый слой транзиторные клетки теряют способность к делению и начинают дифференцироваться, синтезируя специфические белки (цитокератины), которые являются маркерами дифференцировки клеток, в частности, цитокератин 10 (его содержание в кератиноците прямо пропорционально уровню его дифференцировки). Кроме цитокератинов кератиноциты зернистого

слоя синтезируют филаггрин, кератолинин, инволюкрин и лорикрин, которые участвуют в процессе ороговения [3, 5, 14, 15, 23].

Необходимо отметить, что ЭПЕ имеют правильную гексагональную форму, которая обеспечивается, по всей вероятности, миграцией по спирали созревающих базальных кератиноцитов. Эти клетки, дойдя до края колонки, теряют связь с базальной мембраной и переходят в шиповатый слой [14].

Кроме кератиноцитов в состав ЭПЕ входят клетки Лангерганса (внутриэпидермальные макрофаги). Предшественники этих клеток имеют костномозговое происхождение, мигрируют в эпидермис и там созревают под действием цитокинов, выделяемых кератиноцитами [17, 35, 36]. Достаточно долгое время считалось, что клетки Лангерганса являются фиксированными макрофагами, однако в ряде работ было показано, что после контакта с антигенами эти клетки перемещаются в лимфатические фолликулы кожи, превращаясь там в интердигитирующие клетки, и представляют процессированный антиген Т-хелперам [9, 18, 25, 36].

Тела клеток Лангерганса располагаются в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса, их отростки проникают между кератиноцитами. Характерными для этих клеток являются гранулы Бирбека, функция которых до конца не выяснена, хотя ряд авторов предполагает, что они принимают участие в антиген-представляющей функции клеток [5, 6, 9, 24].

Помимо антигенпредставляющей, клетки Лангерганса выполняют еще ряд функций. В частности, они воздействуют на пролиферативную активность и миграцию кератиноцитов посредством выработки кейлонов, адриналина, интерферона и ряда других цитокинов [6]. Эти клетки участвуют в образовании ЭПЕ: при повреждении клеток Лангерганса столбчатость эпителия нарушается [10].

На сегодняшний день нет единого мнения, какая из клеток является организационным центром ЭПЕ. Согласно исследованиям одних авторов, организационным центром является клетка Лангерганса [6, 9, 10], которая регулирует пролиферативную активность базальных кератиноцитов посредством выработки БАВ (кейлоны, интерферон и др.). Ряд других авторов считает что ЭПЕ образуются спонтанно, благодаря межклеточным взаимодействиям, что можно наблюдать в культуре эпидермальных клеток при отсутствии клеток Лангерганса, а также после трансплантации на раневую поверхность эпителиального пласта [11, 12, 19, 32, 34]. При этом микроокружение создает оптимальные условия для существования стволовых клеток (своеобразная ниша). Благодаря выработке БАВ (ТФР $\alpha$ , ТФР $\beta$ , ИЛ-1, ИЛ-2 и др.) и межклеточным контактам происходит регуляция пролиферации стволовых клеток. А клетки Лангерганса мигрируют в уже образовавшуюся структуру ЭПЕ под влиянием цитокинов, секретируемых кератиноцитами [18, 27, 28, 34, 35].

В данном случае достаточно сложно сделать однозначный вывод о том, какая же клетка является «главной» в ЭПЕ. По-видимому, существует двойная система контроля за пролиферативной активностью, дифференцировкой и миграцией кератиноцитов, потому что выход стволовых клеток из-под контроля довольно часто приводит к их неконтролируемому делению и опухолевому росту [33, 34].

Обобщая, можно сказать, что морфо- и патогенетические процессы, протекающие в интерфолликулярном эпидермисе, целесообразно рассматривать с позиций дифференциального подхода. Организационным центром ЭПЕ скорее всего является не макрофаг, а стволовая клетка. Остальные неэпителиальные клетки «обслуживают» кератиноциты. В этом случае под ЭПЕ следует понимать дифференциацию кератиноцитов, а также неэпителиальные клетки (макрофаги, лимфоциты, меланоциты), регулирующие функциональную активность кератиноцитов.

### Литература

1. *Казанцева И.А.* Апоптоз и его роль в патологии кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – №4. – С. 17-22.
2. *Кошевенко Ю.Н.* Витилиго. Клиника, этиология, патогенез, лечение реабилитации, профилактика. – М.: «Косметика и медицина», 2002. – 644с.
3. *Мяделец О.Д., Адашкевич В.П.* Функциональная морфология и общая патология кожи. – Витебск, 1997. – 267с.
4. *Новиков А.И., Кононов А.В., Охлопков В.А., Правдина О.В., Братухина Г.Д., Городилов Р.В.* Иммунохимические исследования при псориазе // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №3. – С. 26-31.
5. *Ноздрин В.И., Барашикова С.А., Семченко В.В.* Кожа и её производные. – Омск - Орел: ОГМА, ЗАО «Ретиноиды», Омская областная типография, 2005. – 192с.
6. *Ноздрин В.И., Земсков В.М., Волков Ю.Т.* Иммуноморфологические аспекты действия витамина А. – М.: Ретиноиды, 2004. – 104с.
7. *Персина И.С.* Клетки Лангерганса – структура, функция, роль в патологии // Архив патологии. – 1985. – т. 47. – С. 86-93.
8. *Прохоренков В.И., Рукша Т.Г., Петрова Л.Л., Салмина А.Б.* Запрограммированная клеточная гибель кератиноцитов и её роль в патогенезе некоторых заболеваний кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №4. – С. 4-7.
9. *Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М.* Кожа – орган иммунной системы // Вестник дерматол. – 1989. – №10. – С. 14-18.
10. *Суханов А.Ф., Мяделец О.Д.* Роль внутриэпидермальных макрофагов (клеток Лангерганса) в структурно-функциональной организации эпидермиса // Архив анат. – 1988. – №4. – С. 81-86.
11. *Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А.* Стволовые клетки: эволюция концепции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №2. – С. 4-8.
12. *Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А.* Стволовые клетки и структура эпидермиса // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №3. – С. 11-15.
13. *Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н.* Патоморфология болезней кожи. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2003г. стр. 496.

14. Шубникова Е.А. Эпителиальные ткани. Учебное пособие. – М.: Изд-во МГУ, 1996. – 256с.
15. Юрина Н.А., Радостина А.И. Кожа и её производные. Развитие, строение, функции. – М.: Изд-во РУДН, 1996. – 57с.
16. Allen T.D., Potten C.S. Fine-structural identification and organization of the epidermal proliferative unit // J. Cell Sci. – 1974. – Vol. 15, №2. – P. 291-319.
17. Brittan M., Braun K.M., Reynolds L.E., et al. Bone marrow cells engraft within the epidermis and proliferate in vivo with no evidence of cell fusion // J. Pathol. – 2005. – Vol. 205, №1. – P. 1-13.
18. Cumberbatch M., Dearman R.J., Griffiths C.E., Kimber I. Epidermal Langerhans cell migration and sensitisation to chemical allergens // APMIS. – 2003. – Vol. 111, №7-8. – P. 797-804.
19. Ghazizadeh S., Taichman L.B. Organization of stem cells and their progeny in human epidermis // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 124 №2. – P. 367-372.
20. Haftek M. Stratum corneum // Ann. Dermatol. Venerol. – 2002. – Vol. 129. – P. 117-122.
21. Jones P.H., Harper S., Watt F.M. Stem cell patterning and fate in human epidermis // Cell. – 1995. – Vol. 80, №1. – P. 83-93.
22. Kameda T., Nakata A., Mizutani T., et al. Analysis of the cellular heterogeneity in the basal layer of mouse ear epidermis: an approach from partial decomposition in vitro and retroviral cell marking in vivo // Exp. Cell Res. – 2003. – Vol. 283, №2. – P. 167-183.
23. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin // Eur. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 12, №4. – P. 390-399.
24. Lombardi T., Hauser C., Budtz-Jorgensen E. Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions // J. Oral Pathol. Med. – 1993. – Vol. 22, №5. – P. 193-202.
25. Merad M., Manz M.G., Karsunky H., et al. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions // Nat. Immunol. – 2002. – Vol. 3, №12. – P. 1135-1141.
26. Morris R.J., Fischer S.M., Slaga T.J. Evidence that the centrally and peripherally located cells in the murine epidermal proliferative unit are two distinct cell populations // J. Invest. Dermatol. – 1985. – Vol. 84, №4. – P. 277-281.
27. Nakamura K., Saitoh A., Yasaka N., et al. Molecular mechanisms involved in the migration of epidermal dendritic cells in the skin // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. – 1999. – Vol. 4, №2. – P. 169-172.
28. Papini S., Cecchetti D., Campani D., et al. Isolation and clonal analysis of human epidermal keratinocyte stem cells in long-term culture // Stem Cells. – 2003. – Vol. 21, №4. – P. 481-494.
29. Pavlovitch J.H., Rizk-Rabin M., Jaffray P., et al. Characteristics of homogeneously small keratinocytes from newborn rat skin: possible epidermal stem cells // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 261, №6 Pt.1. – P. 964-972.
30. Parkinson E.K. Epidermal keratinocyte stem cells: their maintenance and regulation // Semin. Cell Biol. – 1992. – Vol. 3, №6. – P. 435-444.
31. Potten C.S. The epidermal proliferative unit: the possible role of the central basal cell // Cell Tissue Kinet. – 1974. – Vol. 7, №1. – P. 77-88.
32. Potten C.S., Booth C. Keratinocyte stem cells: a commentary // J. Invest. Dermatol. – 2002. – Vol. 119, №4. – P. 888-899.
33. Potten C.S., Morris R.J. Epithelial stem cells in vivo // J. Cell Sci. Suppl. – 1988. – Vol. 10. – P. 45-62.



34. Raff M.C. Social controls on cell survival and cell death // Nature. – 1992. – Vol. 356, №6368. – P. 397-400.

35. Stoitzner P., Pfaller K., Stossel H., Romani N. A close-up view of migrating Langerhans cells in the skin // J. Invest. Dermatol. – 2002. – Vol. 118, №1. – P. 117-125.

36. Teunissen M.B. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells // J. Histochem. – 1992. – Vol. 24, №10. – P. 697-716.

\*\*\*

## ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

### Краткий обзор

*Е.Г.Крутых*

Медицинский институт Орловского государственного университета

Эпидермис представляет собой сложно организованную обновляющуюся клеточную систему, для которой в естественных условиях старение опосредованно через весь комплекс внутриорганизменных регуляторных влияний, включая механизмы общей трофики. Клеткам эпидермиса свойственны свои возрастные изменения, однако темп и выраженность регуляторных сдвигов нередко предваряют эти изменения. Кератиноциты образуют обновляющиеся популяции, в которых количество вновь образующихся клеток соответствует количеству дифференцированных, функционирующих и отмирающих клеточных элементов. Гомеостаз эпидермиса поддерживается благодаря сбалансированным процессам пролиферации, дифференцировки и гибели клеток [1]. Данное сообщение является попыткой анализа доступных для изучения источников информации о процессах пролиферации и стволовых клетках эпидермиса, в частности.

Известно, что существуют два места локализации эпидермальных стволовых клеток: интерфолликулярный эпидермис и волосяной фолликул [3, 5]. Пока остаётся открытым вопрос, каким образом представлены стволовые клетки – существует ли плюрипотентный класс стволовых клеток, дающий начало всем клеткам эпидермиса, или же имеются разные классы стволовых клеток, каждая из которых даёт начало отдельной клеточной популяции.

Стволовые клетки волосяного фолликула участвуют в формировании пилосебацейного комплекса, но при определённых условиях (ожог) могут восстанавливать интерфолликулярный эпидермис. При этом происходит миграция первичных стволовых клеток из колбы – из зоны выпячивания, залегающей под выводным протоком сальной железы в интерфолликулярную зону. Не совсем понятно, являются ли мигрировавшие клетки истинно стволовыми или транзиторными клетками. Существуют данные, что ство-

ловые клетки интерфолликулярного эпидермиса сохраняются, по крайней мере, на протяжении 37 циклов обновления эпидермиса. Это означает, что длительное поддержание интерфолликулярного эпидермиса может происходить за счёт собственных стволовых клеток независимо от стволовых клеток фолликула [2].

По своей способности к пролиферации культуральные стволовые клетки эпидермиса делятся на 3 группы [4]:

*Голоклоны* (holo – полный, цельный) – клоны клеток, способные давать в культуре ткани около 100 генераций; могут произвести до 50 тыс. потомков, одна часть из которых занимает базальное положение, а другая – вступает в дифференцировку.

*Параклоны* (para – около) – клоны клеток, способные проходить в культуре не более 15 генераций, после чего переходят к терминальной дифференцировке.

*Мероклоны* (mero – частично) – клоны клеток, занимающие промежуточное положение между голо- и параклонами.

На основании культуральных данных можно предположить, что голоклоны образованы стволовыми клетками с максимальным пролиферативным потенциалом, параклоны – это транзиторные клетки, а мероклоны – прогениторные клетки с широкой вариабельностью потенциала пролиферации [4].

Стволовые клетки в эпидермисе формируют пролиферативную (структурно-функциональную) единицу. Применительно к стволовым клеткам она рассматривается как самоорганизующаяся структура, полноценно функционирующая и развивающаяся благодаря межклеточным контактам и «социальному контролю». Представляет собой взаимодействие между клетками и обоюдный контроль, решающую роль в котором играют хемокины. Каждая структурно-функциональная единица состоит из пролиферирующих и дифференцирующихся клеток. Пролиферирующие клетки располагаются в базальном слое, а дифференцирующиеся – группируются в виде колонки, шириной в одну клетку, над пролиферирующими клетками. Число базальных клеток в одной структурно-функциональной единице составляет в среднем 10-11 клеток, причём к делению способны лишь 6-7. Эти цифры вариабельны и зависят от того, какой участок кожи берётся для исследования. Например, для мышей число базальных клеток в структурно-функциональной единице составляет: 14 клеток – эпителий подушечек лап, 10 клеток – кожа дорсальной поверхности, 9 клеток – эпителий уха. Существует мнение [11], что на каждую структурно-функциональную единицу эпидермиса приходится по одной стволовой клетке, однако имеются данные [2], что клон, образованный одной стволовой клеткой, может занимать площадь, равную 5-6 пролиферативным единицам. Следовательно,

пул стволовых клеток эпидермиса значительно меньше, чем считалось ранее.

Среди клеток, входящих в состав пролиферативной единицы, присутствуют клетки Лангерганса, меланоциты и лимфоциты, которые выполняют регуляторную функцию, налаживая межклеточные «социальные связи». Из этого функционального взаимодействия клеток возникли концепции об эпидермальной меланиновой единице и о клетке Лангерганса как основных элементах, образующих пролиферативную единицу [11]. Есть данные, что первичные культуры изолированных кератиноцитов человека уже через 24 часа формируют слои, через 5 дней образуют колонии диаметром в 10 клеток, а на 7-й день хорошо различима морфологическая структура, напоминающая кожу *in vivo* [8]. Подобная самоорганизация не зависит от числа посеянных в культуру кератиноцитов, от присутствия элементов дермы, от наличия клеток других дифферонов. Это может означать, что сборка происходит исключительно путём взаимодействия кератиноцитов между собой [6].

Экспериментально показано, что стволовые кератиноциты человека, трансдуцированные ретровирусным вектором, содержащим ген *lacZ* (продуцирует  $\beta$ -галактозидазу, которая является биохимическим маркером), после их трансплантации бестимусным мышам могут образовывать отдельные структурно-функциональные единицы. Первоначально в эпидермисе мышей, подвергшихся трансдукции, обнаруживались отдельные кластеры беспорядочно лежащих клеток, положительных по  $\beta$ -галактозидазе, но спустя 40 недель происходила их организация в пролиферативные единицы [9].

Изучение стволовых клеток эпидермиса, впрочем, как и стволовых клеток другой локализации, затруднено отсутствием достоверных методов их идентификации. На сегодняшнем этапе развития гистологии одним из способов распознавания служит использование моноклональных антител, позволяющее более или менее достоверно распознать стволовые клетки по их антигенам.

В качестве таких позитивных маркёров предложены:

*Интегрин  $\beta 1$* . Субпопуляции кератиноцитов с максимальной экспрессией интегрин  $\beta 1$  характеризуется большим пролиферативным потенциалом и способна формировать *in vitro* активно растущие колонии. Однако количественное различие в содержании интегрин не даёт возможности выделить стволовые клетки среди интенсивно делящихся [6, 7].

*Цитокератин 19*. Использование методов двойной окраски на серийных срезах позволило охарактеризовать популяции клеток, экспрессирующих цитокератин 19, как популяции, содержащие стволовые клетки. Исследование кожи двухдневных и годовалых детей показало, что содержа-

ние клеток, экспрессирующих цитокератин 19, снижается в процессе жизни, причем снижение идёт в геометрической прогрессии [2, 8].

*Белок р63.* Исследования на первичных культурах кератиноцитов показали, что они в течение 24 часов организуются в слои, причём около 5% клеток являются р63 позитивными [10, 12].

В качестве негативных маркёров были предложены:

*Десмоглеин 3.* Изучение кератиноцитов эпидермиса ладони *in vivo* и *in vitro* позволило выявить зависимость между экспрессией десмосомальных белков, уровнем пролиферативной активности клетки и вероятностью идентифицировать её как эпидемальную стволовую клетку. Высказано предположение, что клетки с фенотипом  $Dp^{bri}Dsg3^{dim}$ , дающие тусклую флюоресценцию десмоглеина 3, представляют собой эпидермальные стволовые клетки. Та же зависимость выявлена и для клеток с фенотипом  $\beta 1$ -integrin-bright/Dsg3-dim [13].

*Трансферрин.* Выявлены, клетки экспрессирующие низкий уровень маркёра клеточной поверхности (рецептор трансферрина), определяемого моноклональными антителами 10G7. Замечено, что они дают высокий уровень экспрессии субъединицы интегрин  $\alpha_6$ . Допускают, что клетки с фенотипом  $\alpha_6^{bri}10G7^{dim}$ , дающие яркую флюоресценцию  $\alpha_6$  и тусклую флюоресценцию 10G7, представляют собой стволовые клетки, составляющие около 10% незрелых эпидермальных клеток [2].

Таким образом, на основании анализа литературы, рассмотрена структура популяции кератиноцитов интерфолликулярной зоны эпидермиса, стволовые клетки и их маркёры.

## Литература

1. Леонтьук А.С., Слука Б.А. Основы возрастной гистологии: Учеб. Пособие. – Минск.: Выш. шк., 2000. – 416 с.
2. Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А. Стволовые клетки и структуры эпидермиса // Вестн. дерматол. – 2005. – Вып. 3. – С. 11–15.
3. Alonso L., Fuchs E. The hair cycle // J. Cell Sci. – 2006. – Vol. 119. – P. 391–393,
4. Barrandon Y., and Green H. Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1987. – Vol. 84. – P. 2302–2306.
5. Cotsalis G., Sun T., Lavker R.M. Label-retaining cells reside in the bulge of the pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle and skin cancerogenesis // Cell. – 1990. – Vol. 61. – P. 1329–1337.
6. Jones P.H., Harper S., Watt F.M. Stem cell patterning and fate in human epidermis // Cell. – 1995. – Vol. 80, No 1. – P. 83–93.
7. Jones P.H., Watt F.M. Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression // Cell. – 1993. – Vol. 73. – P. 713–724.
8. Michel M., Török N., Godbout M.-J., Lussier M., Gaudreau P., Royal A., Germain L. Keratin 19 as a biochemical marker of skin stem cells *in vivo* and *in vitro*: keratin 19 expressing cells are differentially localized in function of anatomic sites, and their number varies with donor age and culture stage // J. Cell Sci. – 1996. – Vol. 109. – P. 1017–1028.

9. *Kolodka T.M., Garlick J.A. & Taichman L.B.* Evidence for keratinocyte stem cells in vitro: Long term engraftment and persistence of transgene expression from retrovirus-transduced keratinocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 4356–4361.
10. *Pellegrini G., Dellambra E., Golisano O. et al.* p63 identifies keratinocyte stem cells // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2001. – Vol. 98. – P. 3156–3161.
11. *Potten C.S.* The epidermal proliferative unit: the possible role of the central basal cell // Cell Tissue Kinet. – 1974. – No 7. – P. 77–88.
12. *Radu E., Simionescu O., Regalia T. et al.* Stem cells (p63+) in keratinocyte cultures from human adult skin // J.Cell. Mol. Med. – 2002. – Vol. 64. – P. 593–598.
13. *Wan H., Stone M.G., Simpson C. et al.* Desmosomal proteins, including desmoglein 3, serve as novel negative markers for epidermal stem cellcontaining population of keratinocytes // J. Cell Sci. – 2003 – Vol. 116. – P. 4239–4248.

\*\*\*

## МОЗАИКА

### ЭНДОЦИТОЗ: РЕТРОГРАДНАЯ ВЕТВЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ТРАНСПОРТА

В.В.Банин, Г.В.Безнусенко, И.С.Сесорова

Российский государственный иедининский университет, Москва;  
Шуйский государственный педагогический университет, Шуя

Клеточная мембрана, вследствие своей липидной природы, является довольно жестким барьером для молекул, растворимых в воде. Однако водная среда доминирует в обоих компартментах — внутри клетки и вне ее, и большинство жизненно необходимых молекул и ионов являются водорастворимыми. Для того чтобы обеспечить регулируемый перенос через мембрану водорастворимых веществ, в нее встраиваются белки-каналы (активные или пассивные), транспортная способность которых ограничена размерами переносимых молекул. Трансмембранный перенос более крупных молекул — белков, поли- и олигосахаридов, липопротеинов, практически невозможен. Клетка, однако, нуждается в этих веществах так же, как и в том, чтобы освободить во внешнюю среду продукты своей жизнедеятельности, например, специфического синтеза. Механизм цитоза, обеспечивающий перенос макромолекул и частиц между компартментами, использует мембранные переносчики, которые формируются или самой плазмолеммой, или мембранными органеллами. Конечный сегмент экзоцитозного (секреторного) пути начинается в *транс*-зоне комплекса Гольджи

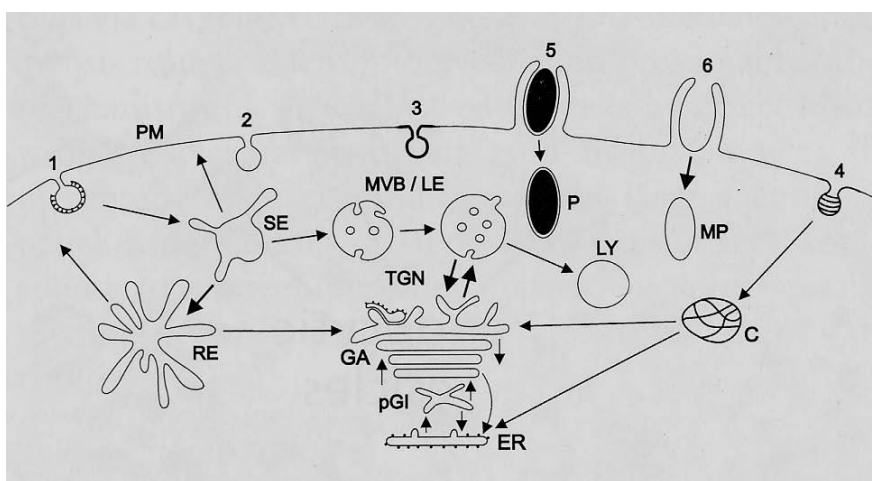


Рис.

(КГ) — в последней, *транс*-цистерне и *транс*-Гольджи сети. От этого полюса КГ белки и липиды могут перемещаться в различных направлениях — к плазмолемме (апикальной и базолатеральной), к лизосомам и, в некоторых случаях, в компартмент эндосом. Два последних направления свидетельствуют о том, что деятельность КГ тесно связана с функционированием эндоцитозного пути, вектор которого ориентирован от плазмолеммы в центральные зоны клетки. Более того, есть немало доказательств того, что КГ является «центральной фигурой» не только в секреторном, но и в эндоцитозном пути (рис.).

\*\*\*

## **ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОВАРИАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ КРЫС ПО КЛАССАМ РАЗВИТИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСПРОЛАКТИНЕМИИ**

*Т.Г.Боровая, Е.О.Погорельская, В.А.Степаненко*

Российский государственный медицинский университет, Москва

Гормон аденогипофиза пролактин (ПРЛ) обладает широким спектром эффектов на органы женской репродуктивной сферы. Несмотря на это, влияние ПРЛ на фолликулогенез остается малоизученным, и, очевидно, с этим связана низкая эффективность лечения женского бесплодия, вызванного нарушениями эндогенного баланса пролактина.

Целью исследования явилось изучение морфогенетических особенностей фолликулогенеза у половозрелых беспородных крыс в условиях экспериментальных гипер- и гипопролактинемических состояний.

Контрольную группу составили 60 самок половозрелых крыс со стабильным 4-дневным эстральным циклом. Половая цикличность животных контролировалась дважды в сутки путем исследования вагинальных мазков в 9-00 и 17-00. Экспериментальные серии по моделированию гипер- и гипопролактинемии включили по две подгруппы каждая. Животным первых подгрупп введения соответствующих препаратов (см. ниже) производились в период перехода проэструса в эструс, когда в норме концентрация ПРЛ в плазме крови максимальна. Во вторых подгруппах введения препаратов производили в период перехода метэструса в диэструс, когда в норме концентрация ПРЛ в плазме крови минимальна. Для моделирования гиперпролактинемических состояний был выбран препарат перфеназин; в каждой из подгрупп он вводился дважды в течение двух суток в расчетной дозировке 2,5 мг на введение. Препаратом выбора для моделирования гипопролактинемии стал бромкриптин, который вводился также дважды в сутки в течение двух суток в разовой дозе 1 мг. Введения производились внутри-

брюшинно; контрольные животные получали эквивалентные по объему дозы физиологического раствора. Каждую экспериментальную подгруппу составили 50 крыс. Забой животных, взятие крови для определения концентрации ПРЛ, аутопсия яичников и последний анализ вагинальных мазков были произведены через 1 час после последней инъекции препаратов. Материал анализировался с помощью методов количественной морфометрии гистологических срезов, качественной и количественной гистохимии. В основу морфометрического исследования фолликулов была положена классификация А. Hirshfield (1974).

Проведенный радиоизотопный анализ крови подтвердил адекватность моделей гипер- и гипопролактинемии у всех экспериментальных крыс.

Анализ вагинальных мазков показал, что после повторного введения перфеназина животным, находящимся в стадии перехода из проэструса в эструс, практически у всех крыс присутствуют лишь единичные роговые чешуйки. В яичниках этих животных по сравнению с контролем (физиологический эструс) было обнаружено достоверно большее количество фолликулов 2-го и 3-го классов развития на фоне снижения представительства 1-го класса и отсутствия фолликулов 4-го класса (преовуляторных фолликулов). При этом, если во 2-ом классе по сравнению с нормой преобладали (80%) фолликулы с максимальным диаметром (контроль – 60%), то в 3-ем классе доминировали (78%) мелкие фолликулы (контроль – 45%). Параллельно зарегистрированная в яичниках экспериментальных крыс активация атрезии фолликулов этих двух классов указывает, что гиперпролактинемия, поддерживаемая в стадии проэструс-эструс, изменяет не только темпы позитивного роста фолликулов, но и темпы их атрезии. У большинства животных, получавших в течение двух суток перфеназин с момента перехода метэструса в диэструс, установилась перманентная картина диэструса. В их яичниках на фоне достоверного повышения содержания фолликулов 2-го класса (по сравнению со 2-ми сутками физиологического диэструса) статистически достоверно снижалось количество фолликулов 3-го класса и отсутствовали фолликулы 4-го класса развития (преовуляторные). В основе снижения численности фолликулов 3-го класса могло находиться зарегистрированное в яичниках экспериментальных крыс достоверное увеличение количества фолликулов 2-го класса с минимальным значением среднего диаметра (74%). Отмеченными изменениями фолликулогенеза у экспериментальных крыс данной подгруппы сопутствовали признаки активации функциональной деятельности желтых тел предшествующих генераций – выраженная позитивная гистохимическая реакция лютеоцитов на 3-β-стероиддегидрогеназу, резкое кровенаполнение и гипертрофия паренхимы желтых тел.

Экспериментальное моделирование гипопролактинемии повторными введениями бромкриптина в период перехода проэструса в эструс (1-я под-



группа) и метэструса в диэструс (2-я подгруппа) вызвало резкую разбалансировку физиологического циклирования животных обеих подгрупп. В вагинальных мазках крыс стойко удерживалась цитологическая картина “вялотекущего” диэструса. В яичниках животных той и другой подгрупп было резко снижено содержание фолликулов всех классов развития и наиболее существенно – фолликулов 2-го и 3-го классов по сравнению с контролем – 2-ми сутками физиологического диэструса. Параллельно возрастала активность атрезии фолликулов всех классов с сопутствующим внутрифолликулярным псевдодроблением овоцитов. Зарегистрированная у экспериментальных животных специфика соотношения фолликулов 3-го класса с минимальным и максимальным значениями среднего диаметра (83% и 17%) оказалась практически “зеркально обратной” контрольной группе (29% и 71%). В то же время, соотношение фолликулов 2-го класса с разными показателями среднего диаметра распределилось близко к контрольным значениям (соответственно – 50 и 50%; 34 и 66%).

**Выводы.** Выявленные особенности распределения фолликулов разных классов развития в условиях экспериментально индуцированных гипер- и гипопролактинемий в разные фазы эстрального цикла у крыс позволяют говорить о модулирующем влиянии баланса пролактина на овофолликулогенез, а также о наиболее высокой “чувствительности” к дисбалансу пролактина фолликулов 2-3-го классов развития, когда совершаются наиболее активные морфогенетические преобразования.

\*\*\*

## **ЭКСПРЕССИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АПОПТОЗА В ЭПИТЕЛИИ БУЛЬБОУРЕТРАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ МУЖЧИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА**

*Т.В.Боронихина*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Бульбоуретральные железы (БУЖ) находятся под регулирующим влиянием мужских половых гормонов, одним из эффектов которых является ингибирование апоптоза в клетках-мишенях. Возрастные колебания уровня андрогенизации мужского организма могут изменять интенсивность клеточной гибели в эпителии БУЖ, сведений о которой в доступной литературе не обнаружено.

**Цель исследования** – анализ экспрессии факторов апоптоза в эпителии БУЖ в различные возрастные периоды жизни человека.

**Материалы и методы.** Исследовали БУЖ лиц, погибших от случайных причин. Материал группировали в соответствии с принятой возрастной периодизацией. На депарафинированных срезах с помощью монокло-

нальных антител выявляли факторы апоптоза – белки p53, Bcl-x<sub>s</sub> и Bcl-2. Интенсивность пероксидазной метки оценивали на основе визуального исследования окрашенных клеток или их ядер, а также выраженного в процентах количества реагирующих структур. Расчет средних значений, ошибок средних и коэффициентов корреляции проводили с использованием таблиц MS Excel 7,0. Доверительный интервал для средних величин вычисляли с уровнем достоверности 0,95.

**Результаты.** Продукты реакций с моноклональными антителами к Bcl-2 и Bcl-x<sub>s</sub> выявлялись в цитоплазме клеток, что соответствует принадлежности этих белков к митохондриальной ветви апоптоза. В БУЖ мужчин всех возрастных групп обнаружен низкий уровень экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2. Слабо окрашенные клетки содержались в эпителии протоков желез, при этом, в междольковых протоках их число было большим, чем во внутريدольковых протоках. В клетках концевых отделов БУЖ в группах от грудного возраста до первого периода зрелости экспрессия Bcl-2 отсутствовала, а во втором периоде зрелости, в пожилом и старческом возрастах выявлялись немногочисленные слабо окрашенные glandулоциты. Эти данные косвенно свидетельствуют о высокой андрогенной зависимости эпителиоцитов БУЖ. Экспрессирующие Bcl-2 клетки эпителия протоков, представляются андрогеннезависимыми и, возможно, камбиальными. Появление таких клеток в концевых отделах желез мужчин старше 36 лет может быть следствием возрастной активации пролиферации в БУЖ, зарегистрированной нами ранее и приводящей к перемещению малодифференцированных элементов из камбиальных зон протоков в новообразованные концевые отделы. В детском возрасте, также характеризующимся высоким уровнем клеточной репродукции, отсутствие экспрессии Bcl-2 glandулоцитами БУЖ на фоне низких концентраций андрогенов позволяет допустить возможность антиапоптозного эффекта со стороны каких-то иных, например, локальных, факторов.

Экспрессия проапоптозного белка Bcl-x<sub>s</sub> обнаружена в эпителии протоковой системы БУЖ, клетки которого интенсивно окрашивались у мужчин всех исследованных возрастных групп. В концевых отделах желез положительная реакция выявлялась лишь в некоторых glandулоцитах, при этом количество реагирующих клеток и интенсивность их окрашивания изменялись с возрастом. В грудной период обнаруживалось около 20% слабо окрашенных glandулоцитов. В железах детей в возрасте от 1 года до 7 лет число таких клеток возрастало вдвое, интенсивность реакции в них увеличивалась. В препубертатный период и у подростков количество позитивно реагирующих клеток в концевых отделах прогрессивно уменьшалось, большинство из них были слабо окрашенными. У юношей число Bcl-x<sub>s</sub>-экспрессирующих glandулоцитов и интенсивность реакции в них минимальны. Начиная с первого периода зрелости, доля таких клеток в конце-

вых отделах БУЖ прогрессивно возрастала, присутствие среди них интенсивно окрашенных клеток также увеличивалось и становилось доминирующим в железах мужчин пожилого и старческого периодов жизни. Полученные данные свидетельствуют, что экспрессия проапоптозного белка Bcl-x<sub>s</sub> зависит от фенотипа эпителиоцитов БУЖ: она характерна в большей степени для клеток протоковой системы и в меньшей степени – для glanduloцитов концевых отделов. Возрастная динамика экспрессии Bcl-x<sub>s</sub> клетками секреторных отделов БУЖ может рассматриваться как отражение интенсивности апоптоза glanduloцитов, обусловленного изменениями ингибирующего эффекта со стороны циркулирующих мужских половых гормонов.

Экспрессия проапоптозного белка p53 обнаружена в ядрах эпителиальных клеток БУЖ, что соответствует представлениям о природе этого фактора, осуществляющего свои эффекты на уровне генома клетки. У мужчин всех исследованных возрастных групп положительно окрашенные ядра в большем количестве определялись в эпителии, выстилающей протоки желез, и в меньшем – в glanduloцитах концевых секреторных отделов. Выявлена возрастная динамика индекса экспрессии p53 в эпителии БУЖ. У детей в период от 1 года до 7 лет жизни, в сравнении с грудным возрастом, уровень экспрессии в протоках и в секреторных отделах желез возрастал, а затем последовательно снижался в препубертатном периоде, у подростков и становился минимальным в юношеском возрасте. У мужчин первого периода зрелости доля меченых ядер во всех отделах БУЖ существенно увеличивалась и сохраняла тенденцию к росту во втором периоде зрелости. У пожилых мужчин показатели экспрессии p53 в эпителии БУЖ не обнаруживали значимых различий с данными предыдущей возрастной группы. В железах мужчин старческого возраста уровень экспрессии p53 в клетках концевых отделов не изменялся, но значительно нарастал в эпителиоцитах междольковых и внутридольковых протоков. Обнаружена положительная коррелятивная связь ( $r = 0,88$ ) между возрастными изменениями индекса p53 в клетках концевых отделов БУЖ и динамикой экспрессии в них белка Bcl-x<sub>s</sub>.

Зарегистрированный высокий уровень экспрессии p53 в эпителии протоков БУЖ свидетельствует о большей интенсивности клеточной гибели в эпителии протоковой системы БУЖ, по сравнению с glanduloцитами концевых отделов, что обусловлено, по-видимому, различной интенсивностью размножения их клеток. Увеличение содержания и активности p53 позволяет элиминировать митотически делящиеся клетки с повреждениями генома, инициируя их гибель путем апоптоза. Возрастные изменения индекса p53 в эпителии БУЖ показывают обратную зависимость интенсивности апоптоза клеток протокового эпителия от уровня андрогенизации мужского организма, а также подтверждают данные динамики экспрессии Bcl-x<sub>s</sub>

о существовании такой зависимости для клеток секреторных отделов. Высокая степень корреляции между показателями экспрессии p53 и Bcl-x<sub>s</sub> иллюстрирует известные из литературы данные о том, что проапоптозный эффект p53 реализуется через модификацию активности белков митохондриальной ветви апоптоза.

### **Выводы**

1. Эпителиоциты БУЖ характеризуются экспрессией проапоптозных белков p53 и Bcl-x<sub>s</sub>, более выраженной для фенотипа клеток протоков, чем для glanduloцитов концевых отделов, и слабой, вплоть до полного отсутствия, экспрессией антиапоптозного белка Bcl-2.

2. Возрастная динамика показателей экспрессии проапоптозных факторов – белков p53 и Bcl-x свидетельствует об изменениях интенсивности клеточной гибели в протоках и концевых отделах БУЖ, обратно коррелирующей с уровнем андрогенизации мужского организма в течение постнатального периода онтогенеза.

\*\*\*

## **ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ГРУППЫ РИСКА В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИФИЛИСОМ (по данным ОКВД Орловской области)**

*А.В.Вислобоков*

Медицинский институт Орловского государственного университета

С целью изучения медико-социальной структуры больных сифилисом жителей сельской местности были проанализированы отчетные статистические материалы Ф. № 9; № 34 МЗ РФ и амбулаторные карты больных за период с 1992 по 2003 г.г.

При анализе состояния сифилитической инфекции установлена зависимость заболеваемости от места жительства, пола и возраста. В общей структуре инфекции происходит увеличение доли сельского населения в 1,8 раза с 18 % (1992 г.) до 34 % (2003 г.). Среди сельских жителей видим резкое увеличение числа заболевших сифилисом женщин с 28,2 % (1992 г.) до 54,8 % в 2003 г., у которых вторичный и ранний скрытый сифилис регистрировался чаще, чем у мужчин в 1,1 и 1,3 раза. Первичный сифилис за весь период, наоборот, выявлялся в 2 раза чаще у мужчин. Возрастной группой риска на селе, наиболее подверженной заболеваемости сифилисом, является группа 20 – 29 лет, в которой зарегистрировано в среднем – 24,6 % женщин и 20,6 % мужчин от общей заболеваемости данной инфекцией. И, несмотря на меньшее количество всех зарегистрированных больных в возрасте от 15 до 19 лет на селе, заболеваемость среди женщин в

этой группе в 2003 г. превысила заболеваемость среди мужчин в 2,5 раза (1992 г. в 1,7 раза, 1997 – 1,3 раза). В возрастных группах 30 – 39 лет и 40 и старше лет количество больных сифилисом мужчин постоянно превышало количество женщин на протяжении всего периода.

На наш взгляд, точные и подробные сведения, характеризующие возрастно-половые особенности сифилитической инфекции и среди сельского населения, должны отражаться в официальных формах статистической отчетности.

\*\*\*

## **СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА – ПРОБЛЕМА СЕЛЬСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

*А.В.Вислобоков*

Медицинский институт Орловского государственного университета

В связи с увеличением регистрации скрытого сифилиса в общей структуре инфекции, как среди городского, так и среди сельского населения распознаваемого в основном серологическим путем, нами был проведен подробный анализ деятельности серологических лабораторий области за 1992 – 2004 гг.

Анализ работы лабораторий показывает, что доля исследований для жителей сел в общем количестве серологических тестов возрастает с 39,9% в 1999 г. до 50,4% в 2004 г. (2001 г. – 47,7%), но удельный вес данных исследований, проводимых в лабораториях ЦРБ, уменьшается с 82,3% до 78,2% за тот же период. Также остается низким удельный вес отборочных серологических реакций проводимых сельскими лабораториями в общем количестве исследований по области (24,9% в 1999 г., 30,8% в 2001 г., 31,4% в 2004 г.). Количество отправляемых в лабораторию ОКВД серологических подтверждающих тестов (РСК) из районов области ежегодно возрастает. Анализируя интенсивный показатель работы серологических лабораторий, можно отметить, что наблюдается тенденция к его увеличению в работе сельских лабораторий с 1999 по 2004 гг. на 9,8% (1999 – 340,5 исследований на 1000 человек, 2004 – 377,4). Такая динамика может быть связана с тем, что сельское население области, включая районные центры, уменьшилось на 46400 человек. На фоне увеличения удельного веса жителей сельской местности в структуре заболеваемости сифилисом актуальной является проблема их активной выявляемости. Однако для сельского населения характерно более позднее, чем среди городских жителей выявление больных.

Причинами этого являются слабая подготовленность врачей общей лечебной сети и врачей-лаборантов по вопросам диагностики сифилиса и недостаточная оснащенность сельских диагностических лабораторий.

\*\*\*

## ФАКТОРЫ ЛОКАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГАМЕТОГЕНЕЗА

*О.В.Волкова, И.А.Бичерова, Г.А.Демяшкин*

Российский государственный медицинский университет, Москва

Гаметогенез – важнейший биологический процесс со сложнейшими морфогенетическими преобразованиями как непосредственно самих развивающихся половых клеток, так и ансамбля клеточных элементов их окружения. Тканевая система окружения половых клеток высоко специализирована, высоко лабильна и является активным звеном, определяющим причинно-зависимую последовательность развивающихся структурных событий на этапах гаметогенеза. Поэтому только параллельное изучение структурно-метаболических параметров половых клеток и структур, их окружающих, позволит информативно оценить обеспечение оптимального гомеостаза течения гаметогенеза (процесс роста и гибели половых клеток, их реакцию на различные внутренние и внешние воздействия).

Важнейшим условием исследования процесса гаметогенеза является труднейшая оценка функционирования многокаскадной системы регуляции, в которой задействованы как главенствующие центральные гуморальные механизмы (гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система) и гормоны периферических желез, так и локальные регуляторы (интраовариальные и интратестикулярные), модулирующие действие этих механизмов.

В настоящее время уже обнаружены многочисленные факторы и физиологические звенья такой локальной регуляции. К компонентам этой системы относятся половые стероидные гормоны (эстрогены, андрогены), цитокины – физиологические регуляторы апоптоза, обширная группа белков, регулирующих пролиферацию, факторы роста (биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференцировку клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетке). В отличие от гормонов эти факторы, как правило, продуцируются неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях. Они обычно оказывают местное паракринное действие.

Участие факторов роста в процессах гаметогенеза практически только намечено. Как проявляется действие одного конкретного фактора, какие особенности действия комплекса факторов, каково соотношение разных факторов и апоптозиницирующих механизмов – вопросы без ответа.

В данной работе использовались методы непрямого иммуноцитохимического анализа тканей регионов гаметогенеза. Исследовались особенности содержания некоторых белков пролиферации и апоптоза (bcl-2, p-53, Ki-67, PCNA). В тканях яичников и семенников половозрелых беспородных крыс определялось содержание: васкулярного эндотелиального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1, матриксных металлопро-

теиназ 1 и 9, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1 и 2, каспазы-9. Наборы реактивов фирмы Santa Cruz (2004 г.).

Специфически маркировались половые клетки на разных этапах их роста, развития, гибели и различные компоненты их окружения. Определялось количество, распределение клеток, экспрессирующих тот или иной белок, оценивалось активность участия различных факторов и взаимодействие между ними. Обнаружен активный синтез исследованных факторов роста как рядом соматических структур, так и половыми компонентами. Выявлены отличия на разных стадиях гаметогенеза. Полученные данные подтверждают значимость региональных механизмов регуляции ово- и сперматогенеза.

\*\*\*

## **К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСПРОЛАКТИНЕМИИ НА ДИНАМИКУ Фолликулогенеза у крыс**

*О.В.Волкова, Т.Г.Боровая, Е.О.Погорельская, В.А.Степаненко,  
И.А.Бичерова*

Российский государственный медицинский университет, Москва

Гормон аденогипофиза пролактин (ПРЛ) обладает широким спектром эффектов на органы женской репродуктивной сферы. Несмотря на это, влияние ПРЛ на фолликулогенез остается малоизученным, и, очевидно, с этим связана низкая эффективность лечения женского бесплодия, вызванного нарушениями эндогенного баланса пролактина.

Целью исследования явилось изучение морфогенетических особенностей фолликулогенеза у половозрелых беспородных крыс в условиях экспериментальных гипер- и гипопролактинемических состояний.

Контрольную группу составили 60 самок половозрелых крыс со стабильным 4-дневным эстральным циклом. Половая цикличность животных контролировалась дважды в сутки путем исследования вагинальных мазков в 9-00 и 17-00. Экспериментальные серии по моделированию гипер- и гипопролактинемии включили по две подгруппы каждая. Животным первых подгрупп введения соответствующих препаратов (см. ниже) производились в период перехода проэструса в эструс, когда в норме концентрация ПРЛ в плазме крови максимальна. Во вторых подгруппах введения препаратов производили в период перехода метэструса в диэструс, когда в норме концентрация ПРЛ в плазме крови минимальна. Для моделирования гиперпролактинемических состояний был выбран препарат перфеназин; в каждой из подгрупп он вводился дважды в течение двух суток в расчетной дозировке 2,5 мг на введение. Препаратом выбора для моделирования гипопролакти-

немии стал бромкриптин, который вводился также дважды в сутки в течение двух суток в разовой дозе 1 мг. Введения производились внутрибрюшинно; контрольные животные получали эквивалентные по объему дозы физиологического раствора. Каждую экспериментальную подгруппу составили 50 крыс. Забой животных, взятие крови для определения концентрации ПРЛ, аутопсия яичников и последний анализ вагинальных мазков были произведены через 1 час после последней инъекции препаратов. Материал анализировался с помощью методов количественной морфометрии гистологических срезов, качественной и количественной гистохимии. В основу морфометрического исследования фолликулов была положена классификация А. Hirshfield (1974).

Проведенный радиоизотопный анализ крови подтвердил адекватность моделей гипер- и гипопролактинемии у всех экспериментальных крыс.

Анализ вагинальных мазков показал, что после повторного введения перфеназина животным, находящимся в стадии перехода из проэструса в эструс, практически у всех крыс установился незавершенный эструс. В яичниках этих животных по сравнению с контролем (физиологический эструс) присутствовало достоверно большее количество фолликулов 2-го и 3-го классов развития на фоне снижения представительства 1-го класса и отсутствия фолликулов 4-го класса (преовуляторных фолликулов). При этом, если во 2-ом классе по сравнению с нормой преобладали (80%) фолликулы с максимальным диаметром (контроль – 60%), то в 3-ем классе доминировали (78%) мелкие фолликулы (контроль – 45%). Параллельно зарегистрированная в яичниках экспериментальных крыс активация атрезии фолликулов этих двух классов указывает, что гиперпролактинемия, поддерживаемая в стадии проэструс-эструс, изменяет не только темпы позитивного роста фолликулов, но и темпы их атрезии. У большинства животных, получавших в течение двух суток перфеназин с момента перехода метэструса в диэструс, установилась перманентная картина диэструса. В их яичниках на фоне достоверного повышения содержания фолликулов 2-го класса (по сравнению со 2-ми сутками физиологического диэструса) статистически достоверно снижалось количество фолликулов 3-го класса и отсутствовали фолликулы 4-го класса развития (преовуляторные). В основе снижения численности фолликулов 3-го класса могло находиться зарегистрированное в яичниках экспериментальных крыс достоверное увеличение количества фолликулов 2-го класса с минимальным значением среднего диаметра (74%). Отмеченными изменениями фолликулогенеза у экспериментальных крыс данной подгруппы сопутствовали признаки активации функциональной деятельности желтых тел предшествующих генераций – выраженная позитивная гистохимическая реакция лютеоцитов на 3-β-стероиддегидрогеназу, резкое кровенаполнение и гипертрофия паренхимы желтых тел.



Экспериментальное моделирование гипопролактинемии повторными введениями бромкриптина в период перехода проэструса в эструс (1-я подгруппа) и метэструса в диэструс (2-я подгруппа) вызвало резкую разбалансировку физиологического циклирования животных обеих подгрупп. В вагинальных мазках крыс стойко удерживалась цитологическая картина “вялотекущего” диэструса. В яичниках животных той и другой подгрупп было резко снижено содержание фолликулов всех классов развития и наиболее существенно – фолликулов 2-го и 3-го классов по сравнению с контролем – 2-ми сутками физиологического диэструса. Параллельно возрастала активность атрезии фолликулов всех классов с сопутствующим внутрифолликулярным псевдодроблением овоцитов. Зарегистрированная у экспериментальных животных специфика соотношения фолликулов 3-го класса с минимальным и максимальным значениями среднего диаметра (83% и 17%) оказалась практически “зеркально обратной” контрольной группе (29% и 71%). В то же время, соотношение фолликулов 2-го класса с разными показателями среднего диаметра распределилось близко к контрольным значениям (соответственно - 50 и 50%; 34 и 66%).

**Выводы.** Выявленные особенности распределения фолликулов разных классов развития в условиях экспериментально индуцированных гипер- и гипопролактинемий в разные фазы эстрального цикла у крыс позволяют говорить о модулирующем влиянии баланса пролактина на овофолликулогенез, а также о наиболее высокой “чувствительности” к дисбалансу пролактина фолликулов 2-3-го классов развития, когда совершаются наиболее активные морфогенетические преобразования.

\*\*\*

## КАМБИЙ НЕФРОТЕЛИЯ

*Б.П.Даровский*

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей

**Цель.** Выявление в почках клеточных элементов, выполняющих роль камбия для нефротелия.

**Материалы и методы.** Объектом изучения явились межканальцевые клетки (МКК), располагавшиеся в толще базальных мембран извитых канальцев, материалом для исследования служили почки белых мышей. У животных по общепринятой методике вызывали сулемовый нефроз. Через различные сроки после затравки (1-9 сутки) животным вводился  $\text{H}^3$  – тимидин из расчета 1 микрокюри/гр веса животного. Животные забивались

через 40 мин после введения изотопа (1 группа животных). Во II-ой группе животных забой производился через 1–8 суток после введения изотопа. Из почек приготавливались гистологические препараты с радиоавтографами по общепринятой методике. Определялся индекс меченых ядер (ИМЯ) МКК и нефротелия, производился количественный учет изучаемых клеток (в 40 полях зрения при увеличении X900), определялась концентрация ядер (КЯ). Контролем служили почки интактных животных. В интактных почках исследовались МКК с помощью электронной микроскопии.

**Результаты.** Электронная микроскопия МКК в интактных почках показала, что цитоплазма этих клеток очень скудная, не содержит каких – либо специфических органоидов, эндоплазматический ретикулум развит слабо, рибосомы малочисленны, митохондрии единичные, мелкие. Радиоактивная метка среди МКК в интактных почках не выявлялась. После воздействия сулемы на почки МКК начинали активно включать изотоп.

В первые сутки после воздействия сулемы ИМЯ импульсной метки у МКК равнялся 1,42. На 2-е сутки ИМЯ возрастало до 6,29, затем показатель ИМЯ снижался и держался на уровне 2,16 – 2,99 на протяжении всего эксперимента. ИМЯ разведенной метки у МКК достигал максимума к 3-м суткам (137,3), затем снижался до 36,0. У нефротелия максимум импульсной метки (4,21) отмечен на 5-е сутки, в последующие сутки ИМЯ снижалось постепенно до 0,79. Разведенная метка у нефротелия изменялась волнообразно. При этом увеличение ИМЯ у нефротелия совпало со снижением ИМЯ разведенной метки у МКК. Своеобразно изменялся показатель КЯ у нефротелия и МКК. Этот показатель изменялся волнообразно в пределах 2,7 – 6,8 и находился в обратной зависимости – увеличение КЯ у нефротелия совпадало со снижением КЯ у МКК. Коэффициент корреляции у этих показателей равнялся 0,67.

**Выводы.** В почках белых мышей имеются клетки, которые располагаются в толще базальных мембран извитых канальцев и их ультраструктура соответствует малодифференцированным клеткам. Эти МКК в физиологических условиях не размножаются (не включая  $H^3$ -тимидин) или размножаются очень медленно. После воздействия экстремального фактора (сулема) МКК активизируются, активно размножаются и восполняют частично убыль нефроцитов, проникая в просвет канальца через поврежденные сегменты базальных мембран. Это дает основание считать МКК своеобразным камбиом нефротелия. Детальная характеристика МКК подлежит дальнейшему изучению.

\*\*\*

# ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУР КОЖИ ЛИЦА У ЧЕЛОВЕКА

*Н.С.Жирнова, Е.А.Гурьянова, Л.А.Любовцева*

Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова, Чебоксары

**Целью** нашего исследования является изучение количественного и качественного состояния тучных клеток в структурах кожи лица у человека.

**Материалы и методы.** Материалом служили кусочки кожи, размером 0,5 x 0,5 см. Взятие материала осуществлялось хирургом у пациентов женского пола во время операций хирургической подтяжки лица. Всего исследовалось 10 образцов: кожа век, кожа околоушной области. Для световой микроскопии срезы окрашивались гематоксилин-эозином. Для качественной характеристики тучных клеток срезы кожи окрашивали полихромным толуидиновым синим по Унна. Подсчет тучных клеток вели в 5 полях зрения микроскопа при увеличении об.90; ок.10.

## **Результаты**

*Кожа век.* Эпидермис состоит из 5-6 рядов клеток. Все слои эпидермиса выражены. Базальная мембрана сглажена, как и область дермоэпидермального соединения. Дермальные сосочки не выражены. Сосочковый слой дермы окрашивается интенсивно. Пучки коллагеновых волокон расположены рыхло. Сразу под эпителием располагаются мелкие, веретенообразные, вытянутые тучные клетки, окрашенные ортохроматично; одиночно или группой по 6-7 и более. Тучные клетки часто дегранулируют путем экзоцитоза, гранулы рассеяны хаотично. Здесь же встречаются и более крупные гамма-метахроматично окрашенные тучные клетки. Они неправильной, ромбовидной или многоугольной формы, часто лежат в скоплениях. Большинство тучных клеток тотально дегранулируют, без сохранения цитомембраны. Часто о клетке напоминает лишь облачко выброшенных ею во все стороны гранул. В коже век много волосяных луковиц разной степени развития. Около поперек срезанных волосяных луковиц расположены орто- и гамма- метахроматичные тучные клетки. Тучные клетки вытянутой формы образуют цепочки; иногда тучные клетки присутствуют только с одной стороны волосяной луковицы, образуя цепочки. В гиподерме располагаются скопления крупных, зрелых гамма- метахроматично окрашенных тучных клеток неправильной формы, по 6-7 клеток. Клетки дегранулируют путем экзоцитоза, но сохраняют форму. В некоторых тучных клетках видны светлые, неокрашенные (прозрачные) гранулы. Возможно, они имеют неуглеводную природу. Кроме того, тучные клетки располагаются периваскулярно, вдоль сосудов, соотношение орто- и гамма-метахроматично окрашенных тучных клеток приблизительно 1:1. Около потовых желез тучные клетки расположены вплотную, поодиночке или группой по 2-3, ино-

гда встречаются массивные скопления, в одном из них число тучных клеток достигает 20. Иногда ортохроматичные тучные клетки идут в виде сплошной полоски, на границе сосочкового и сетчатого слоев, параллельно эпителию.

*Кожа околоушной области.* Эпидермис на всем протяжении имеет разную толщину (в отдельных зонах создается утолщение эпидермиса за счет повышенного содержания шиповатых кератиноцитов). В сосочковом слое, прилегающем к эпителию, тучные клетки, образуют цепочки. Тучные клетки вытянутые, тонкие, многоотростчатые, толщина некоторых клеток составляет 2 слоя гранул. Число тучных клеток на одно поле зрения составляет 14. В сосочковом и сетчатом слоях выявляются сосуды, расположенные параллельно базальной мембране, около которых располагаются хорошо прокрашенные орто- и гамма-метахроматичные тучные клетки. В дерме выявляется большое количество придатков кожи: сальных и потовых желез. Около сальных желез и фолликулов видны единичные пигментные клетки, жировые клетки с нейтральным жиром, хорошо окрашивается восстановительная часть сальных желез. Тучные клетки около сальных желез обычно овальной, веретеновидной, треугольной формы, дегранулируют полностью с тотальным распадом.

\*\*\*

## **МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЕРАТОЛИТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА**

*С.А.Жучков, О.И.Лаврик, А.С.Кинзирский, Т.А.Белюсова, В.И.Ноздрин*  
Научно-технологический отдел ЗАО «Ретиноиды», Москва;  
Медицинский институт Орловского государственного университета

Одной из актуальных проблем современной дерматологии является патологическое ороговение – распространенный патологический процесс, характеризующийся избыточным образованием рогового вещества в эпидермисе (гиперкератоз, ихтиоз). В связи с этим исследования по созданию лекарственных препаратов, обладающих кератолитической активностью.

**Материалы и методы.** Изучение фармакологической активности проводили на самцах морских свинок массой тела 250-300 г. Мази, содержащие субстанции с кератолитическим эффектом – М1 (основной препарат) и М2 (препарат сравнения), в количестве 0,5 г наносили на подошвы задних конечностей двукратно 5 раз в неделю в течение 2-х недель. В качестве контрольных использовали животных, которым наносили мазевую основу (МО), и интактных.

Для гистологического исследования брали фрагменты кожи из области аппликаций. Окрашенные гематоксилином и эозином срезы изуча-

ли с помощью светового микроскопа Axioscop - 2 (Zeiss). Морфометрические исследования выполняли на аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф» (Россия) с помощью программы анализа видеоизображений СИТО. Определяли площадь рогового слоя и площадь щелей (пустот) в нем. Исходя из полученных данных, определяли площадь рогового вещества в поле зрения и «коэффициент разрыхления» рогового слоя эпидермиса по формулам:

$$S_{p.вещ} = S_{p.сл.} - \sum S_{щел.}, \quad \text{где}$$

$S_{p.вещ.}$  – площадь рогового слоя эпидермиса (без щелей) в поле зрения микроскопа,

$S_{p.сл.}$  – площадь рогового слоя эпидермиса в поле зрения (вместе с щелями в нем),

$\sum S_{щел.}$  – суммарная площадь щелей в роговом слое эпидермиса.

$$K_{разр.} = \frac{\sum S_{щел.}}{S_{p.сл.}}, \quad \text{где}$$

$K_{разр.}$  - «коэффициент разрыхления» рогового слоя эпидермиса.

**Результаты.** Кожа подошв лапок морских свинок имеет строение «толстой кожи». Ее эпидермис у интактных животных характеризуется сильным ороговением; в него вдаются многочисленные обильно васкуляризованные дермальные сосочки. Эпидермис высокий, насчитывает до 10-и клеток в высоту от базальной мембраны в области верхушек сосочков и до 20-и в области эпидермальных гребешков (выступов). Роговой слой толстый, на значительном протяжении плотно прилежит к зернистому слою, нередко монолитен, хотя между пластинами роговых чешуек встречаются щелевидные пустоты. Сетчатый слой дермы широкий. В гиподерме располагаются секреторные отделы желез, основные морфологические характеристики которых тождественны потовым; в просвете желез встречаются базофильные конкременты.

Аппликации М1 и М2 привели к уменьшению монолитности рогового слоя, разрыхлению последнего и нередко – к отслойке его от нижележащих слоев эпидермиса; при этом кератолитический эффект при аппликациях М2 представлялся менее выраженным. Аппликации М0 не вызывали в коже выраженных реактивных и деструктивных изменений. Результаты морфометрии представлены в таблице.

**Заключение.** Площадь рогового вещества в эпидермисе (без площади, занимаемой пустотами), проявляет тенденцию к снижению под воздействием обоих кератолитических средств (М1 и М2), но степень его разрыхления после аппликаций препарата М1 оказалась почти в два раза выше.

**Таблица**

Показатели степени разрыхления рогового слоя эпидермиса кожи подошв задних лап морских свинок через 2 недели ежедневных аппликаций М1 и М2 (n=5)

Группы	Площадь рогового вещества (без щелей) эпидермиса кожи подушечек пальцев, в пересчете на поле зрения микроскопа (мкм <sup>2</sup> )	«Коэффициент разрыхления»
Интактная	16646 ± 812	0,124 ± 0,020
МО	14222 ± 833	0,186 ± 0,020*
М1	13872 ± 917	0,279 ± 0,030**
М2	13646 ± 950	0,142 ± 0,020

\* – достоверное отклонение по сравнению с интактной группой при P<0,05,

\*\* – достоверное отклонение по сравнению с интактной группой при P<0,001

Полученные данные дают основания полагать, что разрабатываемое лекарственное средство для наружного применения – М1 может оказаться полезным для лечения гиперкератозов, оомозолелостей, псориаза и других состояний, характеризующихся избыточным ороговением эпидермиса.

\*\*\*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОТОМСТВА САМОК КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

*М.А.Ильиных*

Челябинская государственная медицинская академия

Ранее нами было установлено, что у самок крыс с хроническим поражением гепатобилиарной системы рождается физиологически незрелое потомство, у которого имеет место нарушение структурно-функционального состояния ряда органов и систем.

**Целью** нашего исследования явился экспериментальный анализ особенностей структурного становления поджелудочной железы потомства матерей с хроническим аутоиммунным и токсическим поражением печени.

**Материал и методы.** В эксперименте использованы белые лабораторные крысы (самки) «Вистар», у которых моделировалось аутоиммунное и токсическое поражение печени, и их потомство в разные сроки постнатального онтогенеза (на 1-й, 15-й, 30-й и 45-й дни). Морфометрический анализ серийных срезов проводили с помощью сетки Автандилова А.А.

Для оценки особенностей структуры поджелудочной железы экспериментальных животных нами использовались общепринятые критерии, в том числе весовые параметры, абсолютная и относительная площадь эк-

зокринной и эндокринной части, соединительнотканного компонента, относительная объемная плотность экзокринной и эндокринной части, соединительнотканного компонента.

**Результаты.** Становление гастроэнтеропанкреатической системы в период раннего постнатального онтогенеза сопровождается изменением весовых параметров различных органов системы, в том числе и поджелудочной железы. Нами установлено, что у интактных крысят масса поджелудочной железы постепенно увеличивается, достигая максимального значения к 45-му дню постнатальной жизни. Аналогичная закономерность выявлена у крысят аутоиммунной группы. У крысят токсической группы максимальное значение массы органа отмечается на 30-е сутки, а на 45-е сутки масса железы несколько снижается. В то же время, обращает на себя внимание, что абсолютный вес поджелудочной железы животных аутоиммунной группы выше, а абсолютный вес железы животных токсической группы на большинстве сроков исследования снижен по сравнению с контрольными животными соответствующего срока.

Наиболее информативным является показатель весового индекса поджелудочной железы у экспериментальных животных. У интактных животных после рождения отмечается постепенное увеличение весового индекса поджелудочной железы, достигающего наибольшей величины к 30-му дню жизни. Однако затем отмечается снижение исследуемого показателя. Аналогичная закономерность выявлена при исследовании весового индекса поджелудочной железы у крысят токсической группы, у которых также отмечается постепенное увеличение исследуемого показателя, достигающего наибольшей величины к 30-му дню, а затем отмечается снижение данного показателя до уровня, соответствующего таковому у 15-ти дневных крысят. На всех сроках исследования относительный вес поджелудочной железы подопытных крысят токсической группы оказался сниженным по сравнению с контролем. Обращает на себя внимание тот факт, что весовой индекс поджелудочной железы у животных аутоиммунной группы на всех сроках исследования повышен по сравнению с контрольными животными. Максимальное его значение отмечается на 45-ый день исследования.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет констатировать, что у потомства самок крыс с хроническим аутоиммунным и токсическим поражением гепатобилиарной системы имеет место нарушение весовых параметров поджелудочной железы, что может быть обусловлено структурно-функциональными изменениями исследуемого органа.

С целью подтверждения этой гипотезы нами проведены морфологические исследования поджелудочной железы у потомства экспериментальных животных. Определение относительной объемной плотности экзок-

ринного отдела, эндокринного отдела и соединительнотканного компонента проводилось по общепризнанной методике.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у животных аутоиммунной группы имеет место увеличение относительной объемной плотности соединительнотканного компонента (17,92%) и эндокринной части (3,57%) и уменьшение относительной объемной плотности экзокринной части (78,51%) поджелудочной железы по сравнению с контролем (соответственно 12,24%, 0,13%, 87,63%). В поджелудочной железе крысят токсической группы отмечено увеличение относительной объемной плотности экзокринной (97,75%) и эндокринной части (0,49%) за счет уменьшения относительной объемной плотности соединительнотканного компонента (1,76%). Увеличение относительной объемной плотности экзокринной части у животных токсической группы считается морфологическим признаком повышения секреторной активности поджелудочной железы. Исследование внешнесекреторной активности поджелудочной железы (по содержанию  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови амилокластическим методом Вольгемута) показало существенное преобладание данного фермента в сыворотке крови животных токсической и аутоиммунной групп (256 ЕД, при норме 32 ЕД).

Одним из важнейших показателей структуры поджелудочной железы является абсолютная и относительная площадь экзокринной и эндокринной части и соединительнотканного компонента. У животных аутоиммунной и токсической групп имеет место увеличение по сравнению с контролем относительной площади эндокринной части поджелудочной железы. Эта динамика изменения исследуемых показателей нашла свое подтверждение в величине показателя Ричардсона-Янга, отражающего отношение площади эндокринной части к площади экзокринной части, который оказался повышенным по сравнению с контролем.

**Выводы.** Результаты морфологических исследований свидетельствуют о нарушении структурного эквивалента поджелудочной железы у потомства самок крыс с хроническим поражением гепатобилиарной системы, что проявляется в изменении весовых и морфологических параметров органа.

\*\*\*

## **ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ШЕЙКИ МАТКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Е.Н.Крикун, С.Н.Супрун*

Белгородский государственный университет



Нами проведено исследование по влиянию нарушенного гормонального гомеостаза на слизистую оболочку шейки матки кроликов путем введения во влагалищных тампонах половых гормонов (тестостерон-пропионата и прогестерона с тестостерон-пропионатом). При этом мы основывались на данных Р.М.Соколовского, который таким способом воспроизвел экспериментальную модель «псевдоэрозии» у крыс.

В результате проведенных опытов на следующий день после окончания эксперимента при микроскопическом исследовании наблюдалась неравномерная структура слизистой оболочки шейки матки самок кроликов с образованием складок различной величины и формы. Эпителий, покрывающий складки, характеризовался выраженной гетерогенностью по форме и величине эпителиальных клеток, с различной плотностью их цитоплазмы. Чаще он был однослойный, реже – многорядный, а на некоторых препаратах приобретал многослойный характер с образованием микрожелезистых структур. На границе с субэпителиальной соединительной тканью обнаруживались щелевидные пространства и неравномерно выраженная лейкоцитарная инфильтрация.

Более отчетливый характер изменений определялся на полутонких срезах. При этом клетки эпителия приобретали округлую форму, теряли характерную полярность и контакты, формировали однослойные и многослойные структуры с участками десквамации части клеток. Граница между эпителиальным пластом и субэпителиальной соединительной тканью теряла четкие контуры. Клетки соединительной ткани собственной пластинки имели неравномерное распределение, а эндотелиоциты капилляров – крупные овальные ядра с четко определенными ядрышками.

На электроннограммах определяли образование многочисленных микроворсинок, сформированных микротрубочками на апикальном полюсе клеток. Основная часть цитоплазмы имела гетерогенную мелкоглыбчатую структуру, содержащую тонкие каналы эндоплазматической сети и овальновытянутые мелкие митохондрии. Характер расположения компонентов эргастоплазмы позволяет утверждать об определенной дезорганизации клеток эпителия в связи с беспорядочным расположением их внутриклеточных структур, что более характерно для глубоких отделов клеток. В части клеток определяли разрушение внутриклеточных структур. В субэпителиальной ткани наблюдалось выраженное разрыхление межклеточного вещества и вакуолизация фибробластов. Часть вакуолей при этом содержала мелкодисперсный материал.

В целом, данные эксперимента по изучению влияния избытка половых гормонов на слизистую оболочку шейки матки кроликов, показали, что эпителиальная ткань теряет свои наиболее общие и характерные признаки. Одновременно это ведет к реактивным процессам в собственной

пластинке. Более отчетливо эти изменения определялись при сочетанном применении гормонов разнонаправленного действия.

Таким образом, дисконплексація и дезорганізація кліток епітеліального пласта являються найбільш характерними проявленнями, які виникають при порушенні гормональної регуляції слизистої оболонки шийки матки, а структурні змінення ближче всього к ерозивному процесу у человека.

\*\*\*

## **ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ**

*Г.Г.Кругликов, В.Б.Суслов*

Российский государственный медицинский университет, Москва

Исследовали легкие белых крыс, которым интратрахеально вводили частицы кварца, угля, цеолитов, лунного грунта и др. Анализировали отпечатки и срезы легких методами световой и электронной микроскопии.

Спустя сутки после введения минеральных частиц выявляется гиперемия альвеолярных капилляров, заполненных плазмой, обедненной белками. В результате пиноцитоза эндотелия она поступает в цитоплазму альвеолоцитов 1 типа и вызывает отек их. Часть капилляров заполнена клеточными формами крови. Макрофаги и нейтрофильные лейкоциты начинают интенсивный фагоцитоз инородных частиц. В ходе процессов пиноцитоза и клазматоза в цитоплазме клеток I типа элементы плазмы поступают в альвеолярную полость. Клетки 2 типа синтезируют многочисленные крупные пластинчатые тельца, которые секретируются на поверхность альвеол, формируя компактный мембранный компонент сурфактанта. Процесс синтеза пластинчатых телец обеспечивается большим числом гипертрофированных митохондрий. Альвеолярные макрофаги фагоцитируют пылевые частицы в большом количестве и элиминируют их из легких, при этом значительная часть макрофагов погибает. Крупные пылинки /в пределах 10 мкм/ окружаются макрофагами, которые образуют многоядерные гигантские клетки, изолирующие частицы. Через 3 и более суток после запыления легких в капиллярах замедляется ток крови, сгущается плазма в которой повышается концентрация белков. Плазма крови путем пиноцитоза транспортируется сквозь стенку альвеол в полость. Белки плазмы крови выявляются в составе сурфактанта, постепенно замещают его. Методом электронной микроскопии в сурфактантном комплексе выявляются фибриновые волокна, имеющие специфическую поперечную исчерченность.

Развивающийся отек с фибрином, деструкция макрофагов и др. клеток, разрушение аэрогематического барьера, накопление индуцирующих факторов стимулируют процесс коллагенообразования, который заканчивается значительным фиброзом легочной ткани.

\*\*\*

## **ВЛИЯНИЕ АУТОГЕННОЙ ПЕРЕСАДКИ КОСТНОГО МОЗГА (КМ) НА СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ ИММУНО- И ГЕМОПОЭЗА**

*Л.А.Любовцева, Н.Н.Тихонова, Н.Е.Яшина*

Чувашский государственный университет, Чебоксары

**Цель** нашей работы заключается в определении содержания биогенных аминов (БА) в структурах тимуса и костного мозга через 15 мин, 40 мин, 1 час и 2 часа после миелотрансплантации.

**Материал и методы.** Объектом исследования служил КМ 20 белых беспородных крыс-самцов средней массой 180 г. Опыты проводили в осенний сезон с 15 до 18 часов. Под эфирным наркозом 1 мл костного мозга извлекали из эпифиза бедренной кости, смешивали с 2 мл 0,85% раствора натрия хлорида и полученную клеточную суспензию вводили в хвостовую вену тому же животному. Для определения гистамина (Г) использовали люминесцентно-гистохимический метод Кросса – Эвена э Роста (1971). Серотонин (С) и катехоламины (КА) исследовали люминесцентно-гистохимическим методом Фалька – Хилларпа (1969). Гепарин и гликозоаминогликаны выявляли с помощью окраски полихромным толуидиновым синим по А.Унна. Для составления миелограммы использовали окраску КМ по Паппенгейму.

**Результаты** исследования свидетельствуют о том, что содержание гистамина в гранулярных люминесцирующих клетках (ГЛК) исследуемых зон тимуса (септы, субкапсулярная зона, толща, премедуллярная зона, мозговое вещество) максимально на сроке 2 часа. Наибольшее содержание серотонина определяется в премедуллярной зоне и мозговом веществе долек тимуса через 1 час, а в толще коркового вещества и субкапсулярной зоне – через 2 часа после пересадки. Количество катехоламинов максимально к 1 часу в мозговом веществе, а к 2 часам – во всех зонах коркового вещества. Пиковое содержание БА в тучных клетках наблюдается через 2 часа: С и КА в субкапсулярной зоне, а гистамина – в субкапсулярной и премедуллярной зонах. Максимальное число ГЛК регистрируется в премедуллярной зоне: гистаминсодержащих через 1 час, С- и КА- содержащих через 2 часа.

Наибольшее число биоаминсодержащих тучных клеток выявляется на сроке 15 мин в толще коркового вещества.

В отношении костного мозга выявлено, что аутомиелотрансплантация способствует увеличению содержания всех исследуемых БА (гистамина, серотонина и катехоламинов), при этом максимальные показатели зарегистрированы на сроке 40 мин. Исключение составляют гистаминсодержащие тучные клетки, где максимальное количество диамина наблюдается к 1-часовому сроку. Наибольшее число ГЛК, содержащих гистамин, фиксируется к 1 часу после проведения пересадки, а тучных клеток – к 40 мин. В случае с КА и С- содержащими структурами максимальное число ГЛК регистрируется на сроке 40 мин, а в тучных клетках – в это время идёт усиленное созревание гепарина, который инактивирует излишки гистамина. В соответствии с выделениями БА в миелограмме увеличивается число клеток, способных захватывать эти вещества (эозинофилы), и синтезировать гепарин (базофилы).

### **Выводы**

1. Аутомиелотрансплантация способствует увеличению содержания биоаминов в красном костном мозге к 40 мин, а в тимусе – к 1 часу после пересадки.

2. В исследуемых органах число Г- содержащих ГЛК увеличивается через 1 час, а С- и КА- содержащих клеток через 40 мин в костном мозге и через 2 часа в тимусе.

3. Как в тимусе, так и в костном мозге вначале наблюдается тенденция к увеличению числа тучных клеток, а затем накопление в них биоаминов.

\*\*\*

## **НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ФИКСАЦИИ И ОКРАСКИ КЛЕТОК КРОВИ И ВСЕХ ТИПОВ ТКАНЕЙ В ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ**

*А.Г.Михеев*

Кемеровская государственная медицинская академия

**Цель** – разработать новое поколение реагентов для фиксации и окраски клеток крови и всех типов тканей в цитологических и гистологических препаратах, значительно повышающее их информативность. В качестве гематологических фиксаторов до сих пор во всем мире используются растворы эозина-метиленового синего по Май-Грюнвальду и типа Лейшмана, которые были разработаны в 1901 и 1902 годах. В 1902 г. американский

патолог J.H. Wright предложил новый метод окраски мазков крови, который до сих пор широко используется в США и других странах. Анализ многочисленных цветных иллюстраций клеток крови и костного мозга в американских журналах показывает, что метод Райта имеет ряд существенных недостатков (плохо выявляются метахроматические структуры – гранулы базофилов и тучных клеток, а также зернистость нейтрофильных лейкоцитов на различных стадиях созревания и др.). В 1891 г. русский врач Д.Л.Романовский предложил новый метод окраски мазков крови, который был усовершенствован немецким химиком Гимза в 1905 г. Знакомство с ТУ производства красителя Романовского, фиксаторов Май-Грюнвальда и Лейшмана показало, что в течение последних 60 лет они не изменились.

**Материал и методы.** В работе использованы мазки периферической крови практически здоровых взрослых людей и больных с пневмонией, перитонитом, абдоминальным сепсисом, а также мазки крови интактных лабораторных животных (белых мышей и крыс, морских свинок и кроликов). Для изготовления гистологических препаратов использовали кусочки органов интактных кроликов (красного костного мозга, селезенки, печени, почки, кожи живота), а также трупный материал (красный костный мозг из подвздошной кости, печень, селезенка, молочная железа и др.). Для фиксации и окраски гематологических препаратов были предложены, изготовлены и испытаны сотни различных вариантов реагентов. Для изготовления и окраски гистологических препаратов были испытаны фиксирующие и красящие смеси разнообразного состава, причем многие из входящих в их состав компонентов ранее никогда не использовались в гистологической технике.

**Результаты.** Вместо красителя Романовского разработан и всесторонне испытан краситель КМ-10, который содержит несколько новых красителей, химреактивов и растворителей по сравнению с аналогом. Преимущества красителя КМ-10: более высокое качество окраски цитоплазматических и ядерных структур; экономичность – единицей объема можно окрасить в 50 -100 раз большее количество препаратов; удобство в работе – нет необходимости ежедневно готовить рабочий раствор красителя, т.к. он используется многократно в течение 5-7 дней и более.

Разработан фиксатор-краситель ФКМ-7, включающий 4 новых сухих красителя и два низших спирта. Его можно использовать как для предварительной фиксации перед окраской с помощью КМ-10, так и самостоятельно для фиксации и окраски мазков на рельсах. ФКМ-7 обеспечивает высокое качество фиксации и окраски базофильных, оксифильных и метахроматических структур, экономичность – для одного препарата достаточно 10-15 капель, упрощение и ускорение процесса окраски.

Специально для автомата «ХЕМАТЭК» разработан фиксатор-краситель ФКМ-8 вместе с концентрированным буфером БМ-8. Указанные

реагенты успешно используются в Новосибирском и Кемеровском диагностических центрах, 13-ой горбольнице г. Кемерово.

Разработан сверхконцентрированный краситель КМ-11, отличающийся не только большим разнообразием новых красителей и химреактивов, но и высокой их концентрацией. Отпадает необходимость в приобретении фиксатора. Фиксатор готовят заранее путем смешивания красителя КМ-11 с 95% или 96 % этиловым спиртом в объемном соотношении 1:5 (на 100 мл красителя КМ-11 берут 500 мл этанола). Для приготовления рабочего раствора красителя достаточно 2 мл КМ-11 на 100 мл дистиллированной воды.

Для изготовления гистологических препаратов разработан фиксатор-краситель ФКМ-9, содержащий совокупность основных и кислых красителей в оригинальных молярных соотношениях и различные растворители. ФКМ-9 обеспечивает одновременную фиксацию и окраску кусочков различных органов, а также биопсийного материала. Время фиксации и окраски составляет 1 сутки для кусочков средних размеров и 1-2 часа для биопсий. Дальнейшая обработка упрощена: пропитывание хлороформом или бензолом, хлорофор-парафином или бензол-парафином, расплавленным парафином и заливка в парафин. Парафиновые срезы депарафинируют, дифференцируют, просветляют и заключают в полистирол или бальзам. С помощью фиксатора-красителя ФКМ-9 выявляются в парафиновых срезах все типы клеток крови на различных стадиях созревания, иммунокомпетентные клетки (макрофаги, плазматические клетки, лимфоциты, тучные клетки, эозинофильные, базофильные и нейтрофильные гранулоциты и др.). При этом выявляются клеточные и неклеточные структуры эпителиальной, соединительной, мышечной и нервной тканей. У ряда животных (кролик, морская свинка, крыса) выявляются псевдоэозинофильные гранулоциты, как внутри сосудов, так и тканевые (вышедшие из циркуляции).

В течение последних 10 лет все вышеуказанные разработки проводились в режиме НОУ-ХАУ. В ближайшее время планируется патентование. Имеется десятилетний опыт мелкосерийного производства нового поколения реагентов индивидуальным предпринимателем Михеевым А.Г. (Кемерово).

**Выводы.** Разработка нового поколения реагентов для окраски клеток крови и гистологических препаратов позволила резко повысить информативность препаратов, ускорить процесс окраски цитологических и особенно гистологических препаратов.

\*\*\*

## УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ МИОКАРДА В РАСТУЩЕМ ОРГАНИЗМЕ

*Б.Л.Пономарев, А.А.Болгов, Л.М.Петрова, Л.Е.Обухова*  
Алтайский филиал Российского онкологического научного центра;  
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

**Цель.** Выявить с помощью электронного микроскопа особенности строения кровеносных капилляров миокарда в детском возрасте.

**Материалы и методы.** В качестве исследуемого материала использовали образцы миокарда щенков собаки и секционные образцы миокарда от детей, умерших при различных заболеваниях. Материал фиксировали параформом на буфере Миллонига и заключали в аралдит. На ультрамикротоме УМТП-6 изготавливали ультратонкие срезы и изучали в электронном микроскопе ПЭМ-100.

**Результаты.** Внутренняя выстилка капилляров миокарда в детском возрасте представляет собой пласт лежащих на базальной мембране вытянутых, полигональной формы эндотелиальных клеток с извилистыми границами. Электронная микроскопия оказывает, что наиболее частыми межклеточными соединениями в этом возрасте являются плотные контакты между эндотелиоцитами. Значительно реже встречаются десмосомы. Апикальная поверхность эндотелиоцитов слегка утолщена, на ней хорошо прослеживается гликокаликс. На апикальной поверхности эндотелиоцитов, в области контакта двух соседних клеток, встречаются длинные сегментированные цитоплазматические выросты. Эти выросты контактируют с апикальной поверхностью собственной и соседних клеток.

Ядра эндотелиальных клеток отличаются крупными размерами и интенсивно окрашенным конденсированным хроматином. Глыбки конденсированного хроматина занимают, как правило, маргинальное положение, в то время, как диффузный хроматин сосредоточен в центре ядра.

В цитоплазме эндотелиоцитов содержится небольшое количество митохондрий, участков гранулярного ретикулума, очень много свободных рибосом и полисом. Все органеллы сосредоточены в околядерной части эндотелиоцитов, в результате чего, его периферические части выглядят более светлыми чем центральная. Это впечатление усиливает большое количество мелких везикул, расположенных в периферической части эндотелиоцитов.

**Выводы.** Полученные картины свидетельствуют об интенсивных обменных процессах протекающих в эндотелиальных клетках миокарда в раннем детском возрасте. В этих процессах, судя по морфологическим картинам, задействованы практически все структуры клетки – ядра, органел-

лы, клеточная мембрана. Эти изменения носят, вероятно, мобилизационный характер и способствуют улучшению трофики миокарда в детском возрасте.

\*\*\*

## **НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА**

*Е.А.Поскрёбышева*

Российский государственный медицинский университет, Москва

Со времен введения термина «стресс» Г.Селье в 1935 г. проблема адаптационного синдрома никогда не оставалась без внимания специалистов различного профиля, и на каждом этапе её развития дополнялась и детализировалась с помощью новых методов исследования.

**Целью** данной работы явилось изучение коры надпочечника в условиях моделирования острого и хронического воспалительного стресса.

**Материалы и методы.** Для оценки состояния коры надпочечников использовались как классические методы (световая, электронная микроскопия, определение уровня гормонов в крови), так и современные методические приёмы: количественная оценка уровня мРНК генов глюкокортикоидов и цитокинов с помощью гибридизационных проб, радиографическая иммунная гистохимия. Статистический анализ проводился с помощью комплекса программ ANOVA, включающего тест Фишера. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar весом 250-300 г. Применялось как однократное введение ЛПС, полученного из культуры *E. Coli* в дозе 250 мкг на 100 г веса животного, так и ежедневные инъекции ЛПС в течение 13 дней. Для недопущения привыкания к эндотоксину в хроническом эксперименте его дозу увеличивали каждые 2 дня. В качестве контроля использовали крыс, получавших интраперитонеальное введение стерильного физраствора (300 мкл).

**Результаты.** В корковом веществе увеличены показатели экспрессии мРНК для 11-гидроксилазы (необходимой для синтеза основного глюкокортикоида крыс – кортикостерона (КС)): при остром стрессе на 32%, хроническом – на 45%. Наряду с косвенными свидетельствами увеличения синтеза КС измерено его содержание в плазме периферической крови: при остром стрессе – десятикратное возрастание, при хроническом – трёхкратное. Ультроструктурный анализ адренокортикоцитов регистрирует признаки повышенной активности стероидогенеза. Элевации показателей мРНК



десмолазы на 20% при остром стрессе свидетельствуют об усилении общего стероидогенеза в коре надпочечников. В то же время значения мРНК альдосинтетазы (показатель синтеза альдостерона) снижались практически вдвое при развитии острого стресса. Данный феномен вполне объясним: в условиях эксперимента орган не может поддерживать высокий уровень всех видов кортикостероидов, и выбор склоняется в пользу глюкокортикоидов, как гормонов, обеспечивающих максимальную адаптацию организма к условиям стресса. Характерно, что отмеченные явления гипоальдостеронизма совпадают с данными других авторов, полученными в экспериментах при аналогичных условиях и при ряде хронических заболеваний.

При анализе причин гипоальдостеронизма оценивалось состояние апоптоза в клубочковой зоне (с помощью метода выявления фрагментации ДНК). Результаты показали наличие запрограммированной гибели мигрирующих в кортикальное вещество лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов). Адrenoкортикоциты при этом оставались интактными, что может быть обусловлено защитным влиянием высоких концентраций АКТГ. Регуляция апоптоза может осуществляться не только через влияние гормонов, но и целый ряд биологически активных веществ, в том числе – цитокинов (ЦК). Определение уровня мРНК для ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 свидетельствует о повышении ИЛ-1 $\beta$  через 3 часа после введения ЛПС и сохранении его элевации через 18 часов. Показатели ИЛ-6 возрастают при остром стрессе ~ в 17 раз, при хроническом – снижаются, приближаясь к норме. В свою очередь, ЦК могут вызвать ряд разнообразных каскадных реакций (освобождения норадреналина в хромоаффиноцитах, ингибицию ангиотензин II-зависимой секреции альдостерона, стимуляции базальной и АКТГ-зависимой секреции кортикостероидов), что не может не отразиться на течении стрессовой реакции.

**Выводы.** Суммируя, следует акцентировать внимание на том, что в настоящее время выявлены новые механизмы классических видов патологии: дизрегуляторные расстройства взаимодействующих интегративных систем, изучением которых занимается новый раздел биомедицинских наук – нейроиммунноэндокринология.

\*\*\*

# ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОЦИТОСИМБИОТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРО- И ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

*А.А.Стадников, Н.Н.Шевлюк*

Оренбургская государственная медицинская академия;  
ПНИЛ "Нейроэндокринная регуляция взаимодействий про- и эукариот"  
Оренбургского филиала Южно-Уральского научного центра РАН;  
Лаборатория функциональной морфологии клетки Института клеточного и  
внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Ныне общепризнанными являются факты длительной персистенции патогенных микроорганизмов внутри эукариотических клеток различных тканей млекопитающих (Маргелис Л., 1983; Бухарин О.В., 1999; Стадников А.А., 2001; Проворов Н.А., 2005). В последние годы накопился материал, свидетельствующий о наличии у микроорганизмов, входящих в состав естественных микробиоценозов организма человека и животных, набора биологических свойств, обеспечивающих их внутриклеточный симбиоз в эукариотических клетках млекопитающих. К настоящему времени формируется представление о симбиозе как особой интегративной стратегии адаптации, принципиально отличающейся от стратегий индивидуальных адаптаций. В эндоцитосимбиотических системах между микроорганизмами и клеткой-хозяином описаны различные способы взаимодействий (нейтралитические, мутуалистические, антагонистические и др.). Показаны явления стимуляции обменных процессов в эукариотических клетках инфекционными патогенами, выступающими в этом случае в качестве симбионтов по типу мутуализма (Дьяконов Л.П., 1994; Куликова И.Л., Дьяконов Л.П., 1994 и др.). Показано также, что бактерии, совмещающие способность к внутриклеточному симбиозу и автономному существованию, обладают экотипическим полиморфизмом (стабильное сосуществование симбиотических и асимбиотических форм).

В последние десятилетия было выявлено, что нейрогормоны ядер переднего гипоталамуса обладают широким спектром биологических эффектов, которые в своей совокупности можно определить как охранительно-тормозное, адаптивное влияние на клетки организма позвоночных (Поленов А.Л. и соавт., 1993; Стадников А.А., 2001).

**Целью** настоящего исследования явилось выяснение механизмов регуляции взаимодействий про- и эукариотических клеток в организме млекопитающих.

**Материал и методы.** На 45 белых беспородных крысах проведено 3 серии экспериментов по интраназальному инфицированию животных взвесью культуры *Staphylococcus aureus* (1-я серия), *Providencia rettgeri*

(вторая серия), *Escherichia coli* (третья серия) в объёме 1 мл взвеси, содержащей 200 млн. КОЕ/мл соответствующих микробов в каждой серии. Контролем служили 15 интактных крыс. Материал для исследования (фрагменты слизистых оболочек мягкого нёба и крупных бронхов, гипоталамус, гипофиз) брали через 1, 3 и 6 суток от начала эксперимента (по 5 крыс на каждую стадию). Эвтаназию экспериментальных и контрольных животных производили под эфирным наркозом в утренние часы (в период от 9 до 10 часов). Полученный материал был подвергнут однотипной обработке с использованием методов световой и электронной микроскопии, гистохимии, радиоавтографии, морфометрии.

**Результаты исследования.** Обнаружено, что в клетках слизистых оболочек исследованных органов дыхания и пищеварения (эпителиоциты, эндотелиоциты, леймиоциты) в различные сроки от начала эксперимента отмечается присутствие внутриклеточно локализованных всех вышеперечисленных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Providencia rettgeri* и *Escherichia coli*). Основными компартментами эукариотических клеток, в которых отмечалось расположение структурно сохранных бактерий, были расширенные тубулярные и везикулярные структуры эндоплазматической сети, а также элементы комплекса Гольджи. Выявлен сходный характер реагирования различных эукариотических клеток на присутствие внутри них микроорганизмов. В условиях внутриклеточного взаимодействия с прокариотами адаптивные преобразования в эукариотических клетках проявляются в повышении доли эухроматиновых структур в ядре, увеличении числа поровых комплексов в кариолемме, возрастании площади структур эндоплазматической сети, увеличении размеров митохондрий, возрастании площади, занимаемой комплексом Гольджи и значительном повышении (в 2 - 3 раза) численности свободных рибосом. Причём во 2-й и 3-й сериях экспериментов длительное внутриклеточное персистирование микроорганизмов отмечалось на фоне отсутствия выраженных явлений ультраструктурных повреждений ядерных и цитоплазматических компартментов эукариотических клеток-хозяев.

Анализ морфологических структур гипоталамуса показал, что в нейросекреторных ядрах переднего гипоталамуса (в супраоптических и паравентрикулярных) животных всех экспериментальных групп отмечались морфофункциональные показатели существенной активизации нейросекреторных клеток, свидетельствующие об интенсификации процессов синтеза нейросекреторных продуктов. Одновременно с этим наблюдалось усиление процессов транспорта секреторных продуктов на уровне аксовазальных комплексов в нейрогипофизе, а также повышенное выделение нейросекрета в капиллярную сеть. Следует указать, что на фоне активизации процессов синтеза и выделения нейросекрета крупноклеточными нейронами пе-

реднего гипоталамуса у животных 2-й–3-й серий эксперимента не отмечалось повреждений ультраструктурных компонентов нейросекреторных клеток. Вместе с тем, у животных 1-й серии экспериментов отмечены повышенное (по сравнению с контролем и с животными 2-й–3-й серий опытов) повреждение мембранных компартментов нейросекреторных клеток и блокировка высвобождения нонапептидных гранул на уровне аксовазальных комплексов.

Вышеотмеченные изменения в нейросекреторных клетках ядер передней области гипоталамуса являются косвенным подтверждением участия гипоталамо-нейрогипофизарной нейросекреторной системы в регуляции процессов симбионтных взаимодействий про- и эукариотических клеток в организме млекопитающих, а также могут являться доказательствами значительной роли гипоталамических нейросекреторных структур в обеспечении адаптивных и репаративных процессов в клетках и тканях макроорганизма, в том числе и при его инфицировании различными микроорганизмами. Сопоставление наших данных со сведениями других авторов, обнаруживших участие пептидных гормонов в регуляции взаимодействий про- и эукариот у многих беспозвоночных, указывает на универсальный характер и широкое распространение этой биологической закономерности, возникшей сотни миллионов лет назад, эволюционно закрепившейся и проявляющейся в настоящее время у значительного числа видов животных.

\*\*\*

# СОДЕРЖАНИЕ

## ИСТОРИЯ

*Ю.И.Афанасьев*

**Александр Иванович Бабухин** .....

*Т.А.Белоусова*

**О стипендии им. Бабухина** .....

*Н.Б.Коростелев*

**Современники и потомки о Бабухине** .....

*Е.Г.Крутых*

**Московская школа гистологов, основанная Бабухиным** .....

*К.В.Ноздрин*

**К истории создания отечественного ретинола пальмитата** .....

*В.И.Ноздрин, Т.А.Белоусова, Е.Г.Крутых*

**О захоронении Бабухина** .....

*Л.В.Первушина*

**Новаторство В.Г.Елисеева в создании учебно-методических пособий по гистологии для студентов высшей медицинской школы** .....

*Н.Н.Шевлюк*

**Научные исследования академиков Петербургской АН К.Э.Бэра, Х.Г.Пандера и Ф.В.Овсянникова в XIX веке в Оренбургском крае** .

## МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

*Д.В.Баженов, М.Б.Петрова*

**Мышечная оболочка пищевода рептилий и млекопитающих** .....

*А.Н.Гансбургский, С.В.Шорманов, А.В.Яльцев, Н.Л.Овчинников*

**Двухъядерные гладкие миоциты артерий большого мозга при экспериментальной гипертонии** .....

*А.В.Павлов, Т.В.Кораблева*

**Влияние возраста на частоту клеток с микроядрами в фолликулярном эпителии щитовидной железы крыс** .....

*Чикорина Н.К., Сайфутдинов М.С.*

**Пластические возможности скелетных миоцитов при удлинении конечности по методу Илизарова в эксперименте** .....

*О.В.Шурыгина*

**Реактивные изменения гладкой мышечной ткани влагалища в условиях экспериментального растяжения** .....

*Н.В.Ямщиков*

**Еще раз о возможности регенерации миокарда млекопитающих ....**

## **НЕРВНАЯ ТКАНЬ, НЕРВНАЯ СИСТЕМА**

*Гореликов П.Л., Савельев С.В.*

**Вероятный механизм энергообеспечения симпатических нейронов с помощью глиальных клеток .....**

*А.Г. Гретен, И.Ю.Серебрякова, Е.И.Яковлева*

**Количественная характеристика симпатического нервного ствола крысы в связи с возрастными изменениями .....**

*Диндяев С.В., Виноградов С.Ю.*

**Биогенные амины в системе нейрогуморальной регуляции матки во время полового цикла .....**

*Т.К.Дубовая, Г.В.Топчиева, А.Ю.Цибулевский, А.А.Древаль*

**К вопросу о состоянии системы сывороточных альбуминов в условиях острой кровопотери у интактных и ваготомированных крыс .**

*П.П.Круляков, Д.И.Медведев, А.В.Ховряков, И.З.Еремина, О.Б.Саврова, Н.П.Шиханов, А.А.Сосунов*

**Ультраструктурные изменения коры головного мозга и гиппокампа при экспериментальном неврозе на фоне введения ингибитора NO-синтазы – L-NAME .....**

*Е.П.Круглякова, Д.И.Медведев, В.Н.Швалев, А.В.Ховряков, С.П.Кемайкин, Н.П.Шиханов, П.П.Кругляков, А.А.Сосунов*

**Электронногистохимическое исследование экспрессии аденилатциклазы и кальцинейрина в головном мозге белых крыс .....**

*Д.И.Медведев, И.З.Еремина, О.Б.Саврова*

**Влияние белково-энергетической недостаточности и последующей пищевой реабилитации на соотношение глиоцитов в коре мозжечка .....**

*Сафонова Г.Д., Коваленко А.П.*

**Морфометрические характеристики нейрон-глиального комплекса спинномозговых ганглиев собак после удлинения голени с высоким суточным темпом .....**

*Степанова И.П., Николаева И.В.*

**Морфогенез сетчатки млекопитающих животных .....**

*В.Н.Швалев, Н.А.Татарский, А.В.Шуклин, Л.М.Миролюбов*

**Новое в представлениях об онтогенезе вегетативной нервной системы .....**

## ГИСТОФАРМАКОЛОГИЯ

*В.И.Альбанова, Л.Н.Сазыкина, В.И.Ноздрин*

**Применение компьютерных технологий для изучения дерматотропной активности препарата Ретасол® .....**

*В.Л.Быков, Е.А.Исеева*

**Структурно-функциональные изменения в слизистой оболочке пищевода под влиянием циклофосфана и после его отмены .....**

*В.Л.Быков, В.В.Кулаева*

**Гистохимическая характеристика эпителия роговицы при введении пептидного морфогена гидры .....**

*К.С.Гузев, В.Ю.Решетняк, А.К.Ключникова, С.В.Кондрашев*

**Изучение цветности нафталанской нефти .....**

*Д.В.Журавлев, В.Г.Мальшев*

**Изучение иммуотропного действия димефосфона при гнойной форме острого первичного пиелонефрита .....**

*А.С.Кинзирский, О.И.Лаврик, Т.А.Белоусова, К.С.Гузев,*

*Н.В.Остапчук, В.И.Ноздрин*

**Изучение общетоксического действия препарата КМ .....**

*Е.В.Мамонтова, Д.Л.Теплый*

**Особенности действия  $\alpha$ -токоферола на функциональное состояние ядер гипоталамуса белых мышей .....**

*К.В.Нестерин, Л.А.Любовцева, Е.В.Любовцева, В.Б.Любовцев*

**Люминисцентно-гистохимическое исследование структуры красного костного мозга после иглотерапии .....**

*В.И.Ноздрин, С.А. Жучков*

**Методические подходы к оценке фармакологического эффекта лекарственных препаратов кожного действия .....**

*В.В.Чельцов, Е.Ю.Колесникова*

**Использование современных технологий для сбора и анализа информации о побочных реакциях лекарственных средств .....**

*Н.Н.Шевлюк, Е.Е.Елина*

**Морфофункциональная характеристика семенников обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus* Pallas, 1770) .....**

*И.Ю.Шухова, В.В.Семченко*

**Закономерности реорганизации межнейронных отношений неокортекса белых крыс при острой интоксикации аминазином .....**

## ОБЗОРЫ

*Т.А.Белоусова, С.А.Жучков, Е.Г.Крутых, В.И.Альбанова, В.И.Ноздрин*  
**Цитокератины эпидермиса (краткий обзор) .....**

*И.В.Горпинич, В.И.Ноздрин*  
**Стволовые клетки волосяного фолликула (краткий обзор) .....**

*С.А.Жучков, Е.Г.Крутых, А.Г.Алексеев, М.В.Горелова, В.П.Бобылев, В.И.Ноздрин*  
**К вопросу об эпидермальной пролиферативной единице (краткий обзор) .....**

*Е.Г.Крутых*  
**Эпидермальные стволовые клетки (Краткий обзор) .....**

## МОЗАИКА

*В.В.Банин, Г.В.Безнусенко, И.С.Сесорова*  
**Эндоцитоз: ретроградная ветвь внутриклеточного транспорта .....**

*Т.Г.Боровая, Е.О.Погорельская, В.А.Степаненко*  
**Особенности распределения овариальных фолликулов крыс по классам развития в условиях экспериментальной диспролактинемии .....**

*Т.В.Боронихина*  
**Экспрессия показателей апоптоза в эпителии бульбоуретральных желез мужчин различного возраста .....**

*А.В.Вислобоков*  
**Возрастно-половые группы риска в заболеваемости сифилисом (по данным ОКВД Орловской области) .....**

*А.В.Вислобоков*  
**Серологическая диагностика сифилиса – проблема сельской медицины .....**

*О.В.Волкова, И.А.Бичерова, Г.А.Демяшкин*  
**Факторы локальной регуляции гаметогенеза .....**

*О.В.Волкова, Т.Г.Боровая, Е.О.Погорельская, В.А.Степаненко, И.А.Бичерова*  
**К вопросу о влиянии экспериментальной диспролактинемии на динамику фолликулогенеза у крыс .....**

*Б.П.Даровский*  
**Камбий нефротелия .....**

*Н.С. Жирнова, Е.А.Гурьянова, Л.А.Любовцева*  
**Исследование структур кожи лица у человека .....**



<i>С.А.Жучков, О.И.Лаврик, А.С.Кинзирский, Т.А.Белоусова, В.И.Ноздрин</i>	
<b>Морфометрическая оценка кератолитического эффекта .....</b>	
<i>М.А.Ильиных</i>	
<b>Морфологическая характеристика поджелудочной железы потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени различной этиологии .....</b>	
<i>Е.Н.Крикун, С.Н.Супрун</i>	
<b>Влияние половых гормонов на слизистую оболочку шейки матки в эксперименте .....</b>	
<i>Г.Г.Кругликов, В.Б.Сулов</i>	
<b>Защитные реакции легких при моделировании пневмокониозов ....</b>	
<i>Л.А.Любовцева, Н.Н.Тихонова, Н.Е.Яшина</i>	
<b>Влияние аутогенной пересадки костного мозга (КМ) на состояние центральных органов иммуно- и гемопоэза .....</b>	
<i>А.Г. Михеев</i>	
<b>Новое поколение реагентов для фиксации и окраски клеток крови и всех типов тканей в цитологических и гистологических препаратах .....</b>	
<i>Б.Л.Пономарев, А.А.Болгов, Л.М.Петрова, Л.Е.Обухова</i>	
<b>Ультраструктурная организация стенки кровеносных капилляров миокарда в растущем организме .....</b>	
<i>Е.А.Поскрёбышева</i>	
<b>Некоторые характеристики структурно-функционального состояния надпочечника в условиях экспериментального моделирования острого и хронического воспалительного стресса .....</b>	
<i>А.А.Стадников, Н.Н.Шевлюк</i>	
<b>Факторы и механизмы регуляции эндоцитосимбиотических взаимоотношений про- и эукариотических клеток в организме млекопитающих .....</b>	

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д-р мед. наук, проф. *Альбанова В.И.* — дерматология

канд. мед. наук *Белоусова Т.А.* — гистология  
(научный редактор)

акад. МАН, д-р мед. наук, — фармакология  
проф. *Кинзирский А.С.* (отв. редактор)

акад. РАЕН, д-р мед. наук, — гистология, фармакология  
проф. *Ноздрин В.И.* (гл. редактор)

Компьютерный набор – *Нестерина Т.В.*

Печать – *Прибылов С.В.*

ISBN 5-93118-027-3

Издательско-редакционная подготовка и печать текста  
выполнены в ЗАО “Ретиноиды”  
111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5;  
тел.: (495) 234-61-17; 788-50-14

Сдано в набор 21.01.06. Подписано в печать 10.03.06.

Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Гарнитура Times New Roman. Бумага тип. Печать ризограф.

Печ. л. 8,5. Тираж 250 экз.