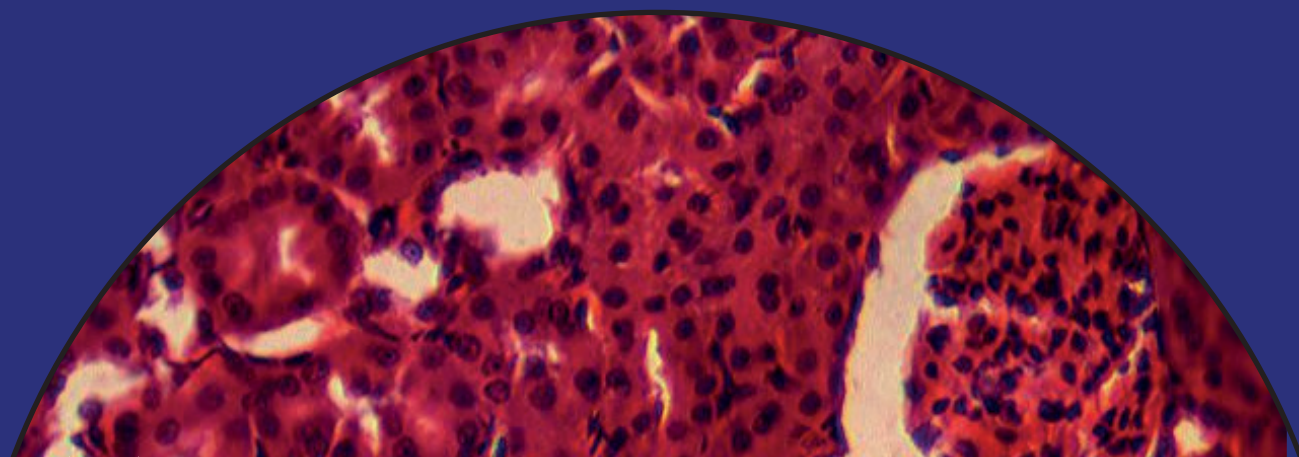


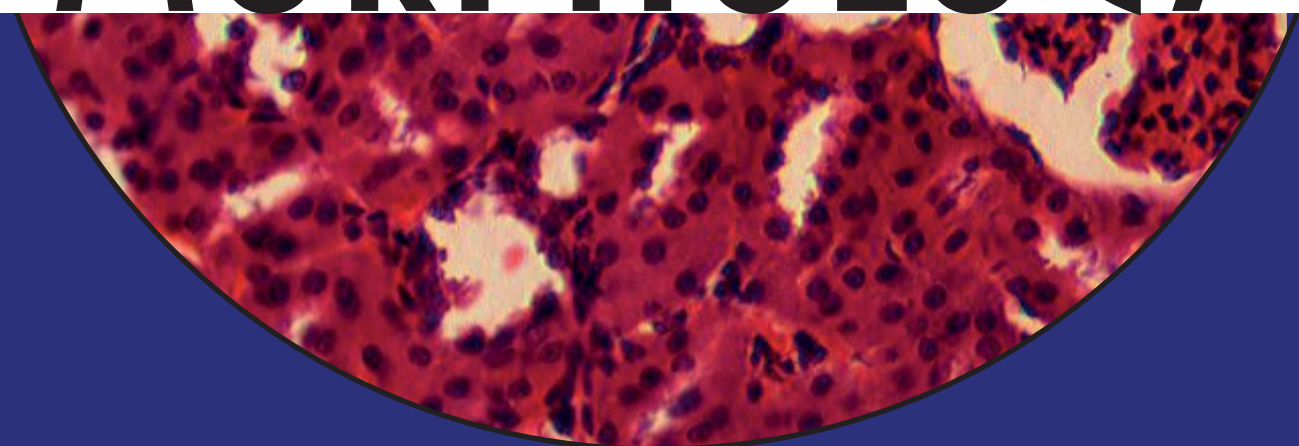
Научно-теоретический
медицинский
журнал

ISSN 1026-3543



МОРФОЛОГИЯ

MORPHOLOGY



УЧРЕДИТЕЛЬ

Российская академия медицинских наук

ИЗДАТЕЛЬ

000 «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,

Аптекарский переулок, д. 3,

литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 495 308 83 89

E-mail: adv@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Виктор Александрович Гинзбург

E-mail: morphology-spb-msk@eco-vector.com

Тел.: +7 (926) 204-83-26

Адрес: 127349, Москва, Шенкурский пр.-д,

3Б, оф. 311

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию
через интернет:

- <https://j-morphology.com/>

- <https://www.akc.ru/>

- <https://www.pressa-rf.ru/>

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал
распространяется бесплатно – в режиме
немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- RSCI (Web of Science)
- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals
Directory
- WorldCat

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство о регистрации СМИ
№ 0110212 от 08 февраля 1993 г.

Возрастная категория 16+

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: М.В. Старицина

Корректор: М.В. Старицина

Верстка: А.Г. Мальцина

Сдано в набор 20.06.2022

Подписано в печать 28.06.2022

Формат 60 × 88%. Печать офсетная. Печ. л. 4,75.

Усл. печ. л. 4,4. Уч.-изд. л. 2,6.

ISSN 1026-3543 (Print)

МОРФОЛОГИЯ

Том 159 | Выпуск 2 | 2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Банин Виктор Васильевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0374-0576

Заместители главного редактора

Ключкова Светлана Валерьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-2041-7607

Обухов Дмитрий Константинович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-7233-0752

Чехонин Владимир Павлович, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Научные редакторы

Вихрук Тамара Ивановна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Цехмистренко Татьяна Александровна, д.биол.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-2130-9405

Редакционная коллегия

Алексеева Наталия Тимофеевна, д.м.н., проф. (Воронеж, Россия) ORCID: 0000-0003-1510-8543

Баженов Дмитрий Васильевич, д.м.н., проф. (Тверь, Россия) ORCID: 0000-0001-5160-7652

Боголепов Николай Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Быков Владимир Лазаревич, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-4152-9774

Верин Владимир Константинович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Гайворонский Иван Васильевич, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0003-2531-3807

Карелина Наталья Рафаиловна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-9409-8819

Киясов Андрей Павлович, д.м.н., проф. (Казань, Россия) ORCID: 0000-0003-4460-4140

Козлов Валентин Иванович, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-6332-748X

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-2456-8165

Кузнецов Сергей Львович, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-0704-1660

Никитюк Дмитрий Борисович, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-4968-4517

Николенко Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-9532-9957

Ноздрин Владимир Иванович, д.м.н., проф. (Орёл, Россия) ORCID: 0000-0001-8488-0778

Одинцова Ирина Алексеевна, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-0143-7402

Отеллин Владимир Александрович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-5800-646X

Павлов Алексей Владимирович, д.м.н., проф. (Ярославль, Россия)

Сесорова Ирина Сергеевна, д.биол.н., проф. (Иваново, Россия) ORCID: 0000-0001-8993-9927

Слесаренко Наталья Анатольевна, д.биол.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-8350-5965

Сотников Олег Семёнович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6065-3757

Чумасов Евгений Иванович, д.биол.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0003-4859-6766

Удочкина Лариса Альбертовна, д.м.н., проф. (Астрахань, Россия) ORCID: 0000-0001-5016-0633

Шангина Ольга Ратмировна, д.биол.н., проф. (Уфа, Россия) ORCID: 0000-0003-1686-1254

Редакционный совет

Азнаурян Вардан Артасесович, д.м.н., проф. (Ереван, Армения) ORCID: 0000-0001-7787-4046

Безусенко Галина Владимировна, д.м.н. (Милан, Италия) ORCID: 0000-0002-1876-4098

Николаев Валерий Георгиевич, д.м.н., проф. (Красноярск, Россия) ORCID: 0000-0002-0357-4689

Самусев Рудольф Павлович, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия) ORCID: 0000-0002-8934-7793

Дгебуадзе Мая Амбросовна, д.м.н., проф. (Тбилиси, Грузия) ORCID: 0000-0001-7927-7800

Семченко Валерий Васильевич, д.м.н., проф. (Омск, Россия) SCOPUS Author ID: 7005656558

Дубовая Татьяна Клеопиковна, д.м.н., проф. (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-7936-180X

Стадников Александр Абрамович, д.биол.н., проф. (Оренбург, Россия) ORCID: 0000-0001-6786-5074

Усович Александр Константинович, д.м.н., проф. (Витебск, Белоруссия) ORCID: 0000-0002-7817-1083

Зашихин Андрей Леонидович, д.м.н., проф. (Архангельск, Россия)

Фомин Николай Федорович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0003-3961-1987

Каган Илья Иосифович, д.м.н., проф. (Оренбург, Россия) ORCID: 0000-0002-7723-7300

Мионов Александр Александрович, д.м.н., проф. (Милан, Италия) ORCID: 0000-0003-2308-1651

Челышев Юрий Александрович, д.м.н., проф. (Казань, Россия) SCOPUS Author ID: 6603614074

Чучков Виктор Михайлович, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия) ORCID: 0000-0002-9959-689X

Шадлинский Вагиф Билас, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан) ORCID: 0000-0002-9296-5963

Логвинов Сергей Валентинович, д.м.н., проф. (Томск, Россия) ORCID: 0000-0002-9876-6957

Мяделец Олег Данилович, д.м.н., проф. (Витебск, Белоруссия) ORCID: 0000-0001-8796-052X

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://j-morphology.com/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

FOUNDERS

Russian Academy of Medical
Sciences

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok,
191186, Saint Petersburg, Russian
Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89
E-mail: adv@eco-vector.com

EDITORIAL

Executive editor

Viktor A. Ginzburg
E-mail: morphology-spb-msk@eco-vector.com
Phone: +7 (926) 204-83-26
Address: off.311, Shenkursky pr, 3B,
Moscow, 127349, Russian Federation

SUBSCRIPTION

For print version:
www.journals.eco-vector.com/

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is
mandatory for all published
articles

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
(Web of Science)
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals
Directory
- WorldCat

TYPESET

complete in Eco-Vector
Copyeditor: *M.V. Staritsyna*
Proofreader: *M.V. Staritsyna*
Layout editor: *A.G. Maltcina*

ISSN 1026-3543 (Print)

MORPHOLOGY

Volume 159 | Issue 2 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Editor-in-Chief

Victor V. Banin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0374-0576.

Deputy Editors-in-Chief

Svetlana V. Klochkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2041-7607
Dmitry K. Obukhov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7233-0752
Vladimir P. Chekhonin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Science Editors

Tamara I. Vikhruk, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia)
Tatiana A. Tsekhmistrenko, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2130-9405

Editorial Board

Natalia T. Alexeyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Voronezh, Russia) ORCID: 0000-0003-1510-8543
Dmitry V. Bazhenov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Tver, Russia) ORCID: 0000-0001-5160-7652
Nikolay N. Bogolepov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)
Vladimir L. Bykov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-4152-9774
Vladimir K. Verin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia)
Ivan V. Gaivoronskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2531-3807
Natalia R. Karelina, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9409-8819
Andrey P. Kiyasov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0003-4460-4140
Valentin I. Kozlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6332-748X
Dmitry E. Korzhovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-2456-8165
Sergey L. Kuznetsov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0704-1660
Dmitry B. Nikityuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4968-4517
Vladimir N. Nikolenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9532-9957
Vladimir I. Nozdrin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Orel, Russia) ORCID: 0000-0001-8488-0778
Irina A. Odintsova, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0143-7402
Vladimir A. Otellin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5800-646X
Alexey V. Pavlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Yaroslavl, Russia)
Irina S. Sesorova, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Ivanovo, Russia) ORCID: 0000-0001-8993-9927
Natalia A. Slesarenko, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-8350-5965
Oleg S. Sotnikov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6065-3757
Yevgeny I. Chumasov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4859-6766
Larisa A. Udchikina, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Astrakhan, Russia) ORCID: 0000-0001-5016-0633
Olga R. Shangina, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Ufa, Russia) ORCID: 0000-0003-1686-1254

Editorial Council

Vardan A. Aznauryan, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Yerevan, Armenia) ORCID: 0000-0001-7787-4046
Galina V. Beznoussenko, MD, PhD (Milan, Italy) ORCID: 0000-0002-1876-4098
Valerian G. Nikolaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-0357-4689
Rudolf P. Samusev, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0002-8934-7793
Maia A. Dgebuadze, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Tbilisi, Georgia) ORCID: 0000-0001-7927-7800
Valery V. Semchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Omsk, Russia) SCOPUS Author ID: 7005656558
Tatiana K. Dubovaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7936-180X
Alexander A. Stadnikov, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Orenburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6786-5074
Alexandre Mironov, MD, PhD, Prof. (Milan, Italy) ORCID: 0000-0003-2308-1651
Aleksander K. Usovich, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Vitebsk, Belarus) ORCID: 0000-0002-7817-1083
Andrey L. Zashikhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Arkhangelsk, Russia)
Nikolay F. Fomin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-3961-1987
Ilia I. Kagan, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Orenburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7723-7300
Yuriy A. Chelyshev, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Kazan, Russia) SCOPUS Author ID: 6603614074
Viktor M. Chuchkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Izhevsk, Russia) ORCID: 0000-0002-9959-689X
Vaqif B. Shadlinsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Baku, Azerbaijan) ORCID: 0000-0002-9296-5963
Sergey V. Logvinov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Tomsk, Russia) ORCID: 0000-0002-9876-6957
Oleg D. Miadelets, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Vitebsk, Belarus) ORCID: 0000-0001-8796-052X

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://j-morphology.com/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова

Постнатальный нейрогенез в головном мозгу человека 37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.В. Брюхин, С.Д. Антонов

Влияние экспериментального сахарного диабета у самок крыс
на морфофункциональные характеристики сперматогенного эпителия у потомства 47

Е.В. Чаплыгина, Е.С. Елизарова

Характеристика антропометрических показателей компонентного состава тела подростков
в норме и при синдроме вегетативной дисфункции 55

О.В. Злобина, А.Н. Иванов, Т.В. Милашевская, В.Ю. Серёгина, И.О. Бугаева

Сравнительный анализ морфологических коркового вещества почек у крыс
в условиях экспериментального светового десинхроноза 63

CONTENTS

REVIEWS

Rustam N. Mustafin, Elsa K. Khusnutdinova
Postnatal neurogenesis in the human brain 37

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Gennady V. Bryukhin, Sergey D. Antonov
Effect of experimental diabetes mellitus of the mother on the morphological characteristics of spermatogenesis of the offspring 47

Elena V. Chaplygina, Elena S. Elizarova
Characterization of the anatomical variability of the body composition of adolescents in normal and in the autonomic dysfunction syndrome 55

Olga V. Zlobina, Alexey N. Ivanov, Taisiya V. Milashevskaya, Valeria Yu. Seryogina, Irina O. Bugaeva
Comparative analysis of morphological changes in renal tissue under the influence of light desynchronization 63

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

Постнатальный нейрогенез в головном мозгу человека

Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время накоплен богатый материал о нейрогенезе в головном мозгу взрослого человека. И если в генетике появляется всё больше данных, не только доказывающих, но и подробно описывающих молекулярные механизмы данного явления, в морфологии имеются работы, оспаривающие обновление нейронов в зрелом возрасте. В связи с этим в обзоре представлены современные достижения эпигенетики, морфологии и физиологии, подтверждающие и подробно характеризующие постнатальный нейрогенез. Сделано предположение, что внедрение молекулярно-генетических технологий в морфологические исследования стало бы отправной точкой для интеграции данных направлений, взаимодополняющих друг друга для использования полученных результатов в клинической практике. Получены многочисленные доказательства наличия постнатального нейрогенеза у взрослого человека в исследованиях с бромдезоксимурином, радиоизотопом углерода ^{14}C и ^3H -тимидина, сравнительным анализом с экспериментальными данными на животных. Нейрональные стволовые клетки, представленные радиальной глией в субвентрикулярной и субгранулярной зонах головного мозга человека, морфологически сходны с нейроэпителиальными клетками. Они экспрессируют маркерные для астроцитов белки, и это позволяет утверждать, что обнаруживаемая у взрослых людей пролиферация нейроглии может свидетельствовать также об обновлении нейронов. Для доказательства этого необходимы дальнейшие исследования с точной идентификацией вновь образуемых клеток с использованием специфических молекулярных маркеров и данных современной эпигенетики. Интеграция методов молекулярной генетики в морфологию даст возможность не только точно определять принадлежность клеток к определённой субпопуляции, но исследовать влияние различных агентов на пролиферацию нейронов взрослого человека.

Ключевые слова: гиппокамп; головной мозг; дифференцировка; нейрональные стволовые клетки.

Как цитировать:

Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Постнатальный нейрогенез в головном мозгу человека // Морфология. 2021. Т. 159. № 2. С. 37–46.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

Postnatal neurogenesis in the human brain

Rustam N. Mustafin, Elsa K. Khusnutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Recently, a lot of data has been gathered which demonstrates neurogenesis in the brain of adult humans. In genetics, findings have been obtained that not only prove, but also elucidate the molecular mechanisms of neurogenesis. In some publications, however, morphology disputes neuronal renewal in adulthood. Therefore, this review presents the modern achievements of epigenetics, morphology, and physiology, which confirm and characterize postnatal neurogenesis in detail. We suggest that the introduction of molecular genetic technologies into morphological studies will be the starting point for the integration of these areas, complementing each other for the introduction of targeted therapy in clinical practice. Numerous evidence has been obtained of the presence of postnatal neurogenesis in adult humans in studies using bromodeoxyuridine, a carbon isotope of ^{14}C , and ^3H -thymidine, in comparative analyses of experimental data from animals. Neuronal stem cells, represented by radial glia present in the subventricular and subgranular zones of the human brain, are morphologically similar to neuroepithelial cells. They express marker proteins for astrocytes, which suggests that the proliferation of neuroglia found in adults can also indicate the regeneration of neurons. To prove this, further studies are required, with the exact identification of newly-formed cells, using specific molecular markers, and data from modern epigenetics. The integration of molecular genetic methods into morphology will facilitate not only the accurate determination of the classification of cells to a specific subpopulation but also to study the effects of various agents on the proliferation of neurons in the adult brain.

Keywords: hippocampus; brain; differentiation; neuronal stem cells.

To cite this article:

Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Postnatal neurogenesis in the human brain. *Morphology*. 2021;159(2):37–46.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-37-46>

Received: 19.01.2021

Accepted: 10.03.2021

Published: 21.07.2022

Нейрогенез – это образование функциональных нейронов из нейрональных стволовых клеток (НСК) на протяжении жизни [1]. Он начинается с асимметричного деления НСК с дальнейшей пролиферацией вновь образующихся клеток, дифференцировкой нейронов и миграцией зрелых клеток [2]. Данный процесс связан с познанием, обучением, памятью, упражнениями и стрессовыми реакциями [3, 4]. У человека в постнатальном головном мозгу он происходит в субвентрикулярной зоне (СВЗ) в стенках боковых желудочков и в субгранулярной зоне (СГЗ) гиппокампа [5]. В 1985 г. Полежаев Л.В. показал возможность регенерации нейронов при трансплантации ткани головного мозга не только новорожденным, но и взрослым млекопитающим, не только здоровым, но и перенёсшим острую гипоксию. При этом между нейронами трансплантата и мозга реципиента возникала тесная синаптическая связь [3]. Приоритет открытия нейрогенеза у животных и человека принадлежит отечественным исследователям Поленову А.Л. [6, 7] и Четверухину В.К. [8]. В 1965 г. Altman и Das опубликовали сведения, доказывающие постнатальный нейрогенез у крыс в зубчатой извилине гиппокампа [3]. Обнаружение вновь возникших гранулярных нейронов было основано на стабильном включении в S-фазу маркера бромдезоксифуридина (БДУ) в ДНК делящихся НСК. В последующем проводилась иммуногистохимическая визуализация БДУ в нейронах. Подобные исследования долгое время были возможны только на животных [9]. Однако в 1998 г. Eriksson с соавт. опубликовали работу об изучении тканей головного мозга умерших людей, принимавших БДУ при жизни в качестве противоопухолевой терапии. Включение БДУ было обнаружено в гранулярных нейронах гиппокампа у людей даже в возрасте 72 лет [10]. Впервые НСК, способные к симметричным (поддержание неограниченного самовоспроизведения) и асимметричным (образование дочерних клеток) митозам, были описаны в 1992 г. Reynolds и Weiss. Исследователи культивировали полученные из нейрогенных областей головного мозга мышей клетки, которые образовывали нейросферы (свободноплавающие шарообразные клоны) [11].

На ранних этапах развития головного мозга НСК представлены клетками радиальной глиии и нейроэпителия. У взрослого человека свойствами НСК характеризуются своеобразные астроцитарные клетки, сходные по молекулярным свойствам и морфологии с клетками радиальной глиии [12]. НСК обнаружены не только в СВЗ человека, но и в других областях головного мозга человека, где они проявляют пролиферативный потенциал и способность к асимметричным делениям с образованием как нейрональных клеток-предшественниц [13] и нейронов, так и глиальных клеток [14]. Описано образование новых нейронов в гипоталамусе [15].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА

Нейрогенез в головном мозгу млекопитающих состоит из 5 стадий развития:

- 1) активация покоящейся радиальной глиии в СГЗ;
- 2) пролиферация нерадиальных прекурсоров и промежуточных предшественников;
- 3) генерация нейробластов;
- 4) интеграция незрелых нейронов;
- 5) созревание клеток [16].

Было показано, что разные НСК обладают различным пролиферативным потенциалом. Тогда как одни НСК быстро прекращают свою нейрогенную активность, другие повторно активируются из состояния покоя, поддерживая нейрогенез. В то же время небольшая часть НСК может вернуться обратно во временное состояние покоя за счёт деградации фактора проактивации Ascl1. В соответствии с этим НСК, изолированные из СВЗ, подразделяют на 4 группы: спящие, покоящиеся, активированные и клетки-предшественники [17]. Состав и строение пролиферативных зон СВЗ и СГЗ несколько отличаются. Гистологически в СВЗ различают клетки типа А, В, С и Е. Из них В-клетки (потомки радиальной глиии) наиболее крупные, контактируют с полостями желудочков мозга и экспрессируют виментин, десмин и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). Клетки типа А представлены мигрирующими нейробластами округлой формы с двумя отростками. Они экспрессируют белок даблкортин (DCX) и фактор транскрипции Dlx. Для промежуточных посредников, клеток типа С, маркерными продуктами являются Dlx2, Mash1 и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Клетки типа Е представлены эпендимными клетками, выстилающими полости боковых желудочков мозга [18]. Нейрональные предшественники СГЗ подразделяются на клетки I типа – «предварительные», экспрессирующие нестин, ароматазу B, GFAP, Sox1, Sox2, BLBP, GLAST; IIa – ранние прогениторы, IIb – коммитированные нейральные прогениторы и III – клетки с электрофизиологическими характеристиками (нейробласты) [18, 19].

НСК, представленные радиальной глиией, становятся источниками как олигодендроцитов и астроцитов, так и нейронов. Эти клетки морфологически сходны с нейроэпителиальными клетками, но экспрессируют маркерные для астроцитов белки (ароматаза B, тирозингидроксилаза, ГАМК, виментин, S-100, белки BLBP и GLAST). Для выявления НСК определяют также ряд других специфических молекулярных идентификаторов, таких как мембранные гликопротеины CD24, CD44, CD81, CD90, CD133, CD184, факторы транскрипции Sox1, Sox2, белки Nestin, Prominin-1, Musashi 1, SSEA-1/LeX, PSA-NCAM, ABCG2 [12]. Кроме того, различные НСК в СВЗ регулируются специфическими факторами транскрипции Nkx6.2, Zic, Gsx2, Pax6, которые могут быть использованы для идентификации

данных клеток [17]. Было показано также, что подмножество CD133+ эндотелиальных клеток (спящие НСК) в ЦНС могут быть реактивированы для дифференцировки в нейроны под влиянием VEGF (vascular endothelial growth factor) и bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) [20].

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОГЕНЕЗА НА ЖИВОТНЫХ

Важной основой для исследования нейрогенеза у взрослых млекопитающих стало обнаружение их сходства с данными процессами у человека [17]. Нейрогенез в головном мозгу взрослых организмов сохраняется у всех изученных видов млекопитающих [9], за исключением большинства видов летучих мышей [21]. Для определения особенностей пролиферации НСК и их дочерних клеток, а также возможного влияния на них различных факторов, проведены многочисленные эксперименты, которые могут стать основой для применения в клинике. В 1985 г. Полежаев Л.В. выявил возможность регенерации нейронов при трансплантации ткани головного мозга не только новорожденным, но и взрослым млекопитающим, здоровым и перенёсшим острую гипоксию. Было показано, что между нейронами трансплантата и мозга реципиента возникает тесная синаптическая связь [22].

Нейрогенез взрослых животных обнаружен у амфибий, рыб и птиц. Было показано, что данный процесс у видов, не относящихся к млекопитающим, является эволюционно консервативным и обладает более высоким регенеративным потенциалом, чем у млекопитающих [23]. В экспериментах на взрослых рыбах данио *in vivo* было обнаружено, что нейроны образуются как путём прямого превращения НСК в постмитотические, так и через промежуточные предшественники. Данные закономерности выявлены для интактного и повреждённого головного мозга, в котором предшественники нейронов вербуются к месту повреждения с последующим симметричным делением [24]. В 2010 г. проведено исследование с целью определения, насколько полученные на моделях животных данные отражают состояние головного мозга взрослого и стареющего человека. Было обнаружено, что в гиппокампе взрослого человека характерные признаки нейрогенеза и их изменения с возрастом сходны с таковыми у взрослых грызунов [9]. Подобные исследования перспективны для экспериментального моделирования медикаментозной коррекции нарушенного нейрогенеза при старении и нейродегенеративных заболеваниях. В частности, в экспериментах на крысах было показано, что, несмотря на выраженное угнетение образования гранулярных нейронов в гиппокампе стареющих животных, снижение уровня кортикостероидов восстанавливало скорость клеточной пролиферации. В результате увеличивалось количество новых нервных клеток [25]. Полученные данные продемонстрировали взаимосвязь эндокринной системы с нейрогенезом

при старении, что перспективно в плане фармакокоррекции морфофункциональных нарушений в головном мозге. В одной из работ при исследовании антидепрессанта флуоксетина, ингибитора обратного захвата серотонина, была использована репортерная линия мышей с идентифицированными и классифицированными НСК. Это позволило проводить точную количественную оценку изменений, вызванных различными агентами. Было продемонстрировано, что флуоксетин не влияет на деление НСК в ГЗ, но усиливает симметричное деление одного из классов ранних клеток предшественников [26].

РЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА

Управление нейрогенезом различается в разные возрастные периоды. В раннем эмбриогенезе основными регуляторами являются фактор транскрипции Sox2 и белок Nestin [12]. Внутриклеточный фактор Sox2 сдерживает передачу сигналов Notch для поддержания пула нейрональных предшественников. Внеклеточный фактор Nestin также воздействует на Notch, способствуя дифференцировке радиальной глии [27]. В СВЗ взрослого человека Nestin-CreERT2 вызывает делецию RBPj, медиатора всех Notch-рецепторов. Выявлены различные сигнальные пути (Notch, Shh, Wnt, BMP), регулирующие нейрогенез [16]. Одним из основных механизмов поддержания НСК являются сигнальные пути Notch. У эмбрионов НСК и нейробласты экспрессируют рецепторы Notch. Сигнальный каскад Notch индуцирует экспрессию транскрипционных факторов *HES1* и *HES5* (члены семейства генов *HES*, кодирующих ядерные белки, которые подавляют транскрипцию) в головном мозге [28].

Механизмы использования Notch эволюционно консервативны для всех многоклеточных животных с наличием одного вида рецептора у дрозофилы, двух — у *Caenorhabditis elegans* и четырёх у млекопитающих. В НСК сигналы Notch поддерживают недифференцированное и мультипотентное состояние, ингибируя дифференцировку [29]. Белок Shh (Sonic hedgehog) участвует в регуляции радиальной глии посредством сигнального пути Hedgehog. Этот внеклеточный фактор необходим для формирования и поддержания НСК в зонах нейрогенеза взрослого человека [27]. Белки Wnt — модифицируемые липидами высоко консервативные гликопротеины, относящиеся к сигнальным молекулам. Для активации внутриклеточной трансдукции Wnt связываются с рецепторами FZD. Wnt влияют на канонические Wnt/ β -катениновые пути и на неканонические (β -катенин-независимые пути). В головном мозгу Wnt регулируют самообновление, поддержание и дифференцировку НСК на протяжении всей жизни [30]. Внеклеточный фактор BMP (Bone Morphogenic Protein) поддерживает дифференцировку глиальных клеток и препятствует дифференцировке нейронов [27].

Важными регуляторами нейрогенеза взрослых являются также факторы роста, нейротрофины, цитокины и гормоны. Разные фазы взрослого нейрогенеза управляются нейромедиаторными системами. Например, глутамат, ГАМК и ацетилхолин, напрямую регулируют миграцию, созревание, интеграцию и выживание вновь возникающих нейронов. Антидепрессанты, используемые в клинике и воздействующие на уровне серотонина и норадреналина, усиливают пролиферацию нейрональных предшественников в гиппокампе взрослых людей [16]. В регуляции нейрогенеза гиппокампа взрослых участвуют микроглия (частично опосредованная передачей сигналов фракталкина CX3CL1/CX3CR1) и клетки иммунной системы (включая перитциты, тучные клетки, Т-лимфоциты и периваскулярные макрофаги). Выявлена роль врождённой и адаптивной иммунной системы в снижении нейрогенеза гиппокампа при физиологическом старении. Микроглиальные клетки способны вызывать воспалительные процессы в ЦНС при активации их рецепторов, распознающих связанные с патогенами или клеточным повреждением молекулы. Помимо нейрогенеза, микроглия участвует в фагоцитозе апоптических клеток и их остатков, эпигенетическом надзоре и синаптической пластичности [31]. Было показано, что нейрогенез и олигодендрогенез НСК взрослых мышей блокируется ассоциированной с воспалением микроглией (связано с продукцией фактора некроза опухолей альфа) и индуцируется микроглией, активированной интерлейкином-4 и низкими уровнями интерферона-гамма [32]. Доказательство того, что нейрогенез ассоциируется с рекрутированием Т-лимфоцитов и активацией микроглии, было получено в экспериментах. У иммунодефицитных мышей нейрогенез значительно нарушался, но восстанавливался при помощи Т-лимфоцитов, которые распознают специфические антигены ЦНС и способствуют экспрессии нейротрофического фактора в зубчатой извилине гиппокампа [33].

ПРОТИВОРЕЧИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ НЕЙРОГЕНЕЗА

Опровержения возможности пролиферации НСК публиковались различными авторами ещё в XX в. Рядом исследователей оспаривалась возможность деления и дифференцировки НСК в зонах нейрогенеза взрослых млекопитающих. В 2016 г. Dennis с соавт. показали, что пролиферация НСК человека наблюдается лишь до 3-летнего возраста, а в дальнейшем в центрах нейрогенеза делятся лишь клетки нейроглии и паренхимы [5]. В 2018 г. Sorrells с соавт. опубликовали данные о том, что количество пролиферирующих НСК и молодых нейронов в зубчатой извилине резко снижается в течение первого года жизни, а к 7 годам наблюдается лишь несколько изолированных молодых нейронов. У взрослых людей не были обнаружены даже молодые нейроны в зубчатой извилине. Сходные результаты получены ими при изучении головного мозга

обезьян *Macaca mulatta*. Была использована иммуногистохимическая техника с применением специфических антител, связывающихся с белками, характерными для определённых типов клеток (НСК, пролиферирующие и незрелые нейроны) на образцах от 59 человек [4].

Sorrells с соавт. объяснили «ложноположительные» результаты всех предшествующих работ по обнаружению нейрогенеза у взрослого человека следующим образом. По их мнению, можно получить БДУ-подобное иммуногистохимическое мечение в тканях, которые не содержат данное вещество, а белки PSA-NCAM и DCX, специфичные для незрелых нейронов, у людей могут маркировать клетки нейроглии и зрелые нейроны [4]. Противоречия в полученных данных требуют дальнейших исследований, а также пересмотра результатов различных авторов для доказательства возможности нейрогенеза взрослого человека. Перспективным направлением в данной области может стать анализ результатов молекулярно-генетических исследований. Так, изучение длинных некодирующих РНК (lncRNA) показало, что специфические для эмбрионального гиппокампа млекопитающих lncRNA [34] экспрессируются в СГЗ взрослого человека [35]. Благодаря анализу lncRNA можно не только определять переход от одной стадии дифференцировки нейрональных предшественников в другую, но также вычислять количество и тип клеток в каждой из стадий. Например, нокдаун lncRNA Six3os в НСК у взрослых мышей из СГЗ приводил к двукратному уменьшению количества клеток, позитивных по нейрональному маркеру Tuj1 и к пролиферации позитивных по GFAP. Нокдаун Dlx1as приводил к снижению экспрессии транскрипционных факторов Dlx1/2, трёхкратному снижению количества Tuj1-позитивных и увеличению на 60% – GFAP-позитивных нейробластов [36]; нокдаун lncRNA Pnky – к увеличению образования нейронов в несколько раз [37].

Таким образом, интеграция молекулярно-генетических методов в современную цитологию позволяет получить необходимые сведения для доказательства нейрогенеза в головном мозгу взрослых людей. Более того, многие lncRNA проявляют паттерны динамической экспрессии в процессах нейронально-глиальной спецификации, влияя на особенности приверженности к специфической клеточной линии. Например, истощение lncRNA lnc-OPC (oligodendrocyte precursor cell) приводит к значительному снижению экспрессии таких маркеров клеток предшественников олигодендроцитов, как CNP, MBP, PLP1, а также поверхностного маркера олигодендроцитов O4+ [38]. То есть при помощи анализа lncRNA можно не только доказать, но и охарактеризовать дифференцировку глиальных клеток и нейронов из единых предшественников. Благодаря этому можно получить неоспоримые объективные данные о специфичности пролиферирующих клеток и их принадлежности к нейронам.

Кроме того, в противовес авторам, доказывающим отсутствие нейрогенеза в головном мозгу взрослых людей, можно привести ряд работ на экспериментальных животных и людях. Так, ещё в 1993 г. Lois и Alvarez-Buylla

показали, что меченные тритием (^3H -тимидином) клетки СВЗ взрослых мышей дифференцируются непосредственно в нейроны и глию в культуре эксплантов. Около 98% нейронов, образованных от эксплантов СВЗ *in vitro*, происходили из НСК [39]. В 2000 г. в образцах гиппокампа взрослого человека были обнаружены НСК, способные к пролиферации и дифференцировке *in vitro* [40]. В 2013 г. опубликованы убедительные данные о нейрогенезе в гиппокампе взрослого человека, подтвержденные использованием радиоизотопа углерода ^{14}C . Было показано, что около 1/3 нейронов гиппокампа обновляются, составляя 1,75% всех нейронов головного мозга в год, что сопоставимо с аналогичными результатами на мышах [41]. В 2018 г. Boldrini с соавт. показали, что нейрогенез у человека сохраняется в течение всей жизни, а объем зубчатой извилины остаётся неизменным до 65-летнего возраста [42]. Seri с соавт. доказали, что клетки СГЗ, экспрессирующие GFAP, имеют характеристики астроцитов, делятся и генерируют новые нейроны в нормальных условиях *in vivo*, а также после химического удаления активно пролиферирующих клеток. Была описана популяция малых клеток СГЗ, названных клетками типа D, которые происходят от астроцитов и могут функционировать как временные предшественники для образования новых нейронов [43]. То есть пролиферация клеток с характеристиками нейроглии [4] может свидетельствовать об обновлении нейронов, так как НСК и нейрональные предшественники имеют характеристики астроглии при электронной и световой микроскопии, а также экспрессируют общие с астроцитами маркеры. Более того, сами астроциты (специфические субпопуляции) у взрослых млекопитающих могут функционировать в качестве первичных нейрональных предшественников или даже НСК [44]. В эксперименте отмечена способность эндимальных клеток, выстилающих боковые желудочки, в ответ на инсульт, у мышей становиться источниками нейробластов и астроцитов [45]. Полученные данные свидетельствуют в пользу сохранения нейрогенеза у взрослых млекопитающих, в том числе и у человека, как в норме, так и при патологии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Для изучения нейрогенеза в гиппокампе млекопитающих используются ретровирусные векторы, позволяющие идентифицировать образование новых нейронов и определять их функциональность. Так, в работе van Praag с соавт. был использован вектор, экспрессирующий флуоресцентный белок, маркирующий только делящиеся клетки. В результате было показано, что вновь возникшие клетки в гиппокампе взрослых мышей имеют морфологию и функциональные свойства нейронов [46]. Так как имеется сходство нейрогенеза в гиппокампе человека и грызунов сопоставимого возраста [9], полученные

данные могут служить доказательством пролиферации НСК взрослых людей. Имеется тесная взаимосвязь между вирусами и транспозонами. Предполагается, что ретровирусы произошли в эволюции от LTR-ретроэлементов Ty3/Gypsy [47]. В отношении нейрогенеза данное обстоятельство имеет большое значение, так как неокортекс эволюционировал благодаря неавтономному транспозону MER130 [48]. Кроме того, был выявлен феномен обмена нейронами информацией при помощи вирусоподобных частиц с использованием белка Агс, произошедшего в эволюции от ретроэлементов Ty3/Gypsy [49].

Транспозоны представляют собой мобильные генетические элементы и подразделяются на два класса: ДНК-транспозоны и ретроэлементы (РЭ). Первые составляют около 3% генома человека и перемещаются с помощью механизма «вырезание и вставка». РЭ функционируют путём «копирования и вставки» и классифицируются на содержащие длинные концевые повторы (LTR) и не содержащие их (non-LTR) [50]. Накопленные в литературе данные позволяют предположить, что транспозоны являются основными координаторами реализации эпигенетической программы онтогенеза [51]. Для головного мозга это разрешает вопрос огромного многообразия фенотипов нейронов в различных его структурах, так как транспозоны способны к неограниченному количеству рекомбинаций генетической информации. Было доказано, например, что благодаря транспозонам возникла V(D)J рекомбинация, подобно которой использование РЭ в клетках нервной системы может обеспечить их бесчисленным разнообразием фенотипов [52]. Кроме того, РЭ оказались основными источниками lncRNA [53, 54] и могут даже непосредственно служить в качестве их генов [55, 56] с тканеспецифическим характером экспрессии. Полученные данные о роли lncRNA в дифференцировке нейронов [36–38] могут отражать сложную систему управления данным процессом при помощи последовательных перемещений транспозонов. Этим можно объяснить выраженный инсерционный мозаицизм геномов нейронов различных структур головного мозга и транспозиционную активность НСК в гиппокампе человека [57], обусловленные необходимыми перемещениями для управления дифференцировкой клеток [58, 59]. Данные процессы могут отражать паттерн регуляторной настройки генома при возникновении новых клеток начиная с первого деления зиготы [60]. Например, согласно результатам секвенирования транскриптома и биоинформационных анализов, было показано, что значительное количество транскриптов в 2-клеточной стадии эмбриогенеза мышей инициируются из LTR-содержащих РЭ. Это говорит о роли транспозонов в регуляции дифференцировкой всех клеток организма [61]. Соответственно, активность РЭ может свидетельствовать о пролиферативном потенциале клеток и служить доказательством наличия нейрогенеза у взрослого человека. Было доказано, например, что LINE-1, относящиеся к non-LTR РЭ, способствуют соматическому мозаицизму нейронов, влияют на формирование сети

головного мозга, приводя к изменениям поведенческих и познавательных функций [50]. Таким образом, перспективным направлением в изучении механизмов дифференцировки различных клеток головного мозга может служить исследование транспозонов и образуемых из их транскриптов lncRNA.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pereira Fernandes D.P., Bitar M., Jacobs F.M., Barry G. Long Non-Coding RNAs in Neuronal Aging // *Noncoding RNA*. 2018. Vol. 4. pii: E12.
2. Гомзаков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М. 2011. 92 с.
3. Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // *J. Comp. Neurol.* 1965. Vol. 124. P. 319–335.
4. Sorrells S.F., Paredes M.F., Cebrian-Silla A., et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults // *Nature*. 2018. Vol. 555. V. 377–381. doi: 10.1038/nature25975
5. Dennis C.V., Suh L.S., Rodriguez M.L., et al. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016. Vol. 42. P. 621–638. doi: 10.1111/nan.12337
6. Поленов А.Л. Особенности морфологии нервных клеток гипоталамуса человека // *Докл. АН СССР*. 1951. Т. 80. № 6. С. 945–948.
7. Поленов А.Л. О физиологической дегенерации и восстановлении нейросекреторных клеток у сазана и зеркального карпа // *Докл. АН СССР*. 1954. Т. 99. № 14. С. 625–628.
8. Четверухин В.К. К вопросу о роли эпандимы преоптической бухты в формировании и физиологической регенерации преоптического ядра у амфибий // *Материалы 1-й Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии*. 1974. С. 186–189.
9. Knoth R., Singec I., Ditter M., et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. e8809. doi: 10.1371/journal.pone.0008809
10. Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4. P. 1313–17. doi: 10.1038/3305
11. Reynolds B.A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system // *Science*. 1992. V. 255. P. 1707–10.
12. Александрова М.А., Марей М.В. Стволовые клетки в мозгу млекопитающих и человека: фундаментальные и прикладные аспекты // *Журнал высшей нервной деятельности*. 2015. Т. 65. № 3. С. 271–305.
13. Hansen D.V., Lui J.H., Parker P.R., Kriegstein A.R. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex // *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 554–561. doi: 10.1038/nature08845
14. Lie D.C., Dziejczapolski G., Willhoite A.R., et al. The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. P. 6639–49. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06639.2002
15. Rojczyk-Golebieska E., Pflasz A., Wiaderkiewicz R. Hypothalamic subependymal niche: a novel site of the adult neurogenesis // *Cellular and molecular neurobiology*. 2014. V. 34. P. 631–642. doi: 10.1007/s10571-014-0058-5
16. Ming G., Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions // *Neuron*. 2011. Vol. 70. P. 687–702. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.001
17. Katsimpardi L., Lledo P.M. Regulation of neurogenesis in the adult and aging brain // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. V. 53. P. 131–138. doi: 10.1016/j.conb.2018.07.006
18. Обухов Д.К., Пушина Е.В., Варакин А.А. Структура пролиферативных зон в ЦНС взрослых позвоночных животных // *Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 4*. С. 43–51.
19. Гомзаков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М. 2014. 85 с.
20. Luo Y., Coskun V., Liang A., et al. Single-cell transcriptome analyses reveal signals to activate dormant neural stem cells // *Cell*. 2015. V. 161. P. 1175–86. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.001
21. Amrein I., Dechmann D.K., Winter Y., Lipp H.P. Absent or low rate of adult neurogenesis in the hippocampus of bats (Chiroptera) // *PLoS One*. 2007. Vol. 2. e455. doi: 10.1371/journal.pone.0000455
22. Полежаев Л.В. Трансплантация ткани мозга и проблема восстановления функций // *Усп. совр. биол.* 1985. Т. 99. № 1. С. 123–140.
23. Chapouton P., Jagasia R., Bally-Cuif L. Adult neurogenesis in non-mammalian vertebrates // *Bioessays*. 2007. V. 29. P. 745–757. doi: 10.1002/bies.20615
24. Barbosa J.S., Sanchez-Gonzalez R., Di Giaino R., et al. Neurodevelopment. Live imaging of adult neural stem cell behavior in the intact and injured zebrafish brain // *Science*. 2015. Vol. 348. № 6236. P. 789–793. doi: 10.1126/science.aaa2729
25. Cameron H.A., McKay R.D. Restoring production of hippocampal neurons in old age // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2. P. 894–897. doi: 10.1038/13197
26. Encians J.M., Vaahtokari A., Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 8233–38. doi: 10.1073/pnas.0601992103

27. Fares J., Bou Diab Z., Nabha S., Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles // *Int. J. Neurosci.* 2019. V. 129. P. 598–611. doi: 10.1080/00207454.2018.1545771
28. Engler A., Zhang R., Taylor V. Notch and Neurogenesis // *Adv. Exp. Biol.* 2018. Vol. 1066. P. 223–234. doi: 10.1007/978-3-319-89512-3_11
29. Zhang R., Engler A., Taylor V. Notch: an interactive player in neurogenesis and disease // *Cell. Tissue Res.* 2018. V. 371. P. 73–89. doi: 10.1007/s00441-017-2641-9
30. Zwamborn R.A.J., Snijders C., An N., et al. Wnt Signaling in the Hippocampus in Relation to Neurogenesis, Neuroplasticity, Stress and Epigenetics // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018. V. 158. P. 129–157. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.04.005
31. de Miranda A.S., Zhang C.J., Katsumoto A., Teixeira A.L. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter // *J. Neurol. Sci.* 2017. Vol. 372. P. 482–495. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.052
32. Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., et al. Microglia activated by IL-4 of IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells // *Mol. Cell. Neurosci.* 2006. V. 31. P. 149–160. doi: 10.1016/j.mcn.2005.10.006
33. Ziv Y., Ron N., Butovsky O., et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. P. 268–275. doi: 10.1038/nn1629
34. Briggs J.A., Wolvetang E.J., Mattick J.S., et al. Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Mammalian Nervous System Development, Plasticity, Disease, and Evolution // *Neuron.* 2015. Vol. 88. P. 861–877. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.045
35. Barry G., Guenewig B., Fung S., et al. Long Non-Coding RNA Expression during Aging in the Human Subependymal Zone // *Front. Neurol.* 2015. Vol. 6. P. 45. doi: 10.3389/fneur.2015.00045
36. Ramos A.D., Diaz A., Nellore A., et al. Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny in vivo // *Cell. Stem Cell.* 2013. Vol. 12. P. 616–628. doi: 10.1016/j.stem.2013.03.003
37. Ramos A.D., Andersen R.E., Liu S.J., et al. The long noncoding RNA Pnky regulates neuronal differentiation of embryonic and post-natal neural stem cells // *Cell. Stem Cell.* 2015. Vol. 16. P. 439–447. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.007
38. Dong X., Chen K., Cuevas-Diaz Duran R., et al. Comprehensive Identification of Long Non-coding RNAs in Purified Cell Types from the Brain Reveals Functional lncRNA in OPC Fate Determination // *PLoS Genet.* 2015. Vol. 11. e1005669. doi: 10.1371/journal.pgen.1005669
39. Lois C., Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. P. 2074–77. doi: 10.1073/pnas.90.5.2074
40. Roy N.S., Wang S., Jiang L., et al. In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. P. 271–277. doi: 10.1038/73119
41. Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K., et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // *Cell.* 2013. Vol. 153. P. 1219–27. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002
42. Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N., et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging // *Cell. Stem Cell.* 2018. V. 22. P. 589–599. doi: 10.1016/j.stem.2018.03.015
43. Seri B., Garcia-Verdugo J.M., McEwen B.S., Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 7153–60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-18-07153.2001
44. Kriegstein A., Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells // *Annu. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 32. P. 149–184. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135600
45. Carlen M., Meletis K., Goritz C., et al. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12. P. 259–267. doi: 10.1038/nn.2268
46. van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R., et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 1030–34. doi: 10.1038/4151030a
47. Skala A.M. Retroviral DNA Transposition: Themes and Variations // *Microbiol. Spectr.* 2014. Vol. 2. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0005-2014
48. Notwell J.H., Chung T., Heavner W., Bejerano G. A family of transposable elements co-opted into developmental enhancers in the mouse neocortex // *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 6644. doi: 10.1038/ncomms7644
49. Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., et al. The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer // *Cell.* 2018. Vol. 172. P. 275–288. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.024
50. Suarez N.A., Macia A., Muotri A.R. LINE-1 retrotransposons in healthy and diseased human brain // *Dev. Neurobiol.* 2018. Vol. 78. P. 434–455. doi: 10.1002/dneu.22567
51. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017. Vol. 21. № 6. P. 742–749. doi: 10.18699/10.18699/VJ17.30-o
52. Lapp H.E., Hunter R.G. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system // *Epigenomics.* 2016. Vol. 8. P. 237. doi: 10.2217/epi.15.107
53. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // *RNA.* 2014. Vol. 20. P. 959–976. doi: 10.1261/rna.044560.114
54. Kapusta A., Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications // *Trends Genet.* 2014. Vol. 30. P. 439–452. doi: 10.1016/j.tig.2014.08.004
55. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development // *Dev. Cell.* 2018. Vol. 46. P. 132–134. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
56. Lu X., Sachs F., Ramsay L., et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014. Vol. 21. P. 423–425. doi: 10.1038/nsmb.2799
57. Faulkner G.J. Retrotransposons: mobile and mutagenic from conception to death // *FEBS Lett.* 2011. Vol. 585. P. 1589–1594. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.061
58. Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V., et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 2. e0117854. doi: 10.1371/journal.pone.0117854
59. Upton K.R., Gerhard D.J., Jesuadian J.S., et al. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons // *Cell.* 2015. Vol. 161. № 2. P. 228–239. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.026
60. Gerdes P., Richardson S.R., Mager D.L., Faulkner G.J. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service // *Genome Biology.* 2016. Vol. 17. P. 100. doi: 10.1186/s13059-016-0965-5
61. Macfarlan T.S., Gifford W.D., Driscoll S., et al. ES cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity // *Nature.* 2012. Vol. 487. P. 57–63. doi: 10.1038/nature11244

REFERENCES

- Pereira Fernandes DP, Bitar M, Jacobs FM, Barry G. Long Non-Coding RNAs in Neuronal Aging. *Noncoding RNA*. 2018;4:E12.
- Gomzakov OA. The aging of brain and neurotrophic therapy. M. 2011. 92 p. (In Russ).
- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965;124:319–335.
- Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555:377–381. doi: 10.1038/nature25975
- Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, et al. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016;42:621–638. doi: 10.1111/nan.12337
- Polenov AL. Morphologic nature of the nerve cell nucleus mammilloinfundibularis of the hypothalamus in man. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1951;80(6):945–948. (In Russ).
- Polenov AL. Physiologic degeneration and restoration of neurosecretory cells of the nucleus praeopticus in carp and Cyprinus carpio. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1954;99(4):625–628. (In Russ).
- Chetverukhin VK. Role of the preoptic recess ependyma in the formation and physiologic regeneration of the nucleus praeopticus in Amphibians. *Materialy 1-y Vsesoyuznoy konferentsii po neyroendokrinologii*. 1974;186–189. (In Russ).
- Knoth R, Singec I, Ditter M, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One*. 2010;5. e8809. doi: 10.1371/journal.pone.0008809
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998;4:1313–17. doi: 10.1038/3305
- Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*. 1992;255:1707–10.
- Aleksandrova MA, Marey MV. Stem Cells in the Brain of Mammals and Human: Fundamental and Applied Aspects. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2015;65(3):271–305. (In Russ).
- Hansen DV, Lui JH, Parker PR, Kriegstein AR. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature*. 2010;464:554–561. doi: 10.1038/nature08845
- Lie DC, Dziewczapolski G, Willhoite AR, et al. The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential. *J. Neurosci.* 2002;22:6639–49. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06639.2002
- Rojczyk-Golebieska E, Pflasz A, Wiaderkiewicz R. Hypothalamic subependymal niche: a novel site of the adult neurogenesis. *Cellular and molecular neurobiology*. 2014;34:631–642. doi: 10.1007/s10571-014-0058-5
- Ming G, Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*. 2011;70:687–702. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.001
- Katsimpardi L, Lledo PM. Regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;53:131–138. doi: 10.1016/j.conb.2018.07.006
- Obukhov DK, Pushchina EV, Varaksin AA. The structure of proliferative zones in the central nervous system of adult vertebrates. *Voprosy morfologii XXI veka*. 4:43–51. (In Russ).
- Gomzakov OA. Neurogenesis as an Adaptive Function of Brain. M. 2014. 85 p. (In Russ).
- Luo Y, Coskun V, Liang A, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal signals to activate dormant neural stem cells. *Cell*. 2015;161:1175–86. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.001
- Amrein I, Dechmann DK, Winter Y, Lipp HP. Absent or low rate of adult neurogenesis in the hippocampus of bats (Chiroptera). *PLoS One*. 2007;2:e455. doi: 10.1371/journal.pone.0000455
- Polezhayev LV. Transplantation of brain tissue and function recovery. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 1985;99(1):123–140. (In Russ).
- Chapouton P, Jagasia R, Bally-Cuif L. Adult neurogenesis in non-mammalian vertebrates. *Bioessays*. 2007;29:745–757. doi: 10.1002/bies.20615
- Barbosa JS, Sanchez-Gonzalez R, Di Giarmo R, et al. Neurodevelopment. Live imaging of adult neural stem cell behavior in the intact and injured zebrafish brain. *Science*. 2015; 348(6236):789–793. doi: 10.1126/science.aaa2729
- Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat. Neurosci.* 1999;2:894–897. doi: 10.1038/13197
- Encians JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103:8233–38. doi: 10.1073/pnas.0601992103
- Fares J, Bou Diab Z, Nabha S, Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *Int. J. Neurosci.* 2019;129:598–611. doi: 10.1080/00207454.2018.1545771
- Engler A, Zhang R, Taylor V. Notch and Neurogenesis. *Adv. Exp. Biol.* 2018;1066:223–234. doi: 10.1007/978-3-319-89512-3_11
- Zhang R, Engler A, Taylor V. Notch: an interactive player in neurogenesis and disease. *Cell. Tissue Res.* 2018;371:73–89. doi: 10.1007/s00441-017-2641-9
- Zwamborn RAJ, Snijders C, An N, et al. Wnt Signaling in the Hippocampus in Relation to Neurogenesis, Neuroplasticity, Stress and Epigenetics. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018;158:129–157. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.04.005
- de Miranda AS, Zhang CJ, Katsumoto A, Teixeira AL. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter. *J. Neurol. Sci.* 2017;372:482–495. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.052
- Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006;31:149–160. doi: 10.1016/j.mcn.2005.10.006
- Ziv Y, Ron N, Butovsky O, et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat. Neurosci.* 2006;9:268–275. doi: 10.1038/nn1629
- Briggs JA, Wolvetang EJ, Mattick JS, et al. Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Mammalian Nervous System Development, Plasticity, Disease, and Evolution. *Neuron*. 2015;88:861–877. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.045
- Barry G, Guennewig B, Fung S, et al. Long Non-Coding RNA Expression during Aging in the Human Subependymal Zone. *Front. Neurol.* 2015;6:45. doi: 10.3389/fneur.2015.00045
- Ramos AD, Diaz A, Nellore A, et al. Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny in vivo. *Cell. Stem Cell*. 2013;12:616–628. doi: 10.1016/j.stem.2013.03.003
- Ramos AD, Andersen RE, Liu SJ, et al. The long noncoding RNA Pnky regulates neuronal differentiation of embryonic and postnatal neural stem cells. *Cell. Stem Cell*. 2015;16:439–447. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.007

38. Dong X, Chen K, Cuevas-Diaz Duran R, et al. Comprehensive Identification of Long Non-coding RNAs in Purified Cell Types from the Brain Reveals Functional LncRNA in OPC Fate Determination. *PLoS Genet.* 2015;11:e1005669. doi: 10.1371/journal.pgen.1005669
39. Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993;90:2074–77. doi: 10.1073/pnas.90.5.2074
40. Roy NS, Wang S, Jiang L, et al. In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 2000;6:271–277. doi: 10.1038/73119
41. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 2013;153:1219–27. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002
42. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell. Stem Cell.* 2018;22:589–599. doi: 10.1016/j.stem.2018.03.015
43. Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J. Neurosci.* 2001;21:7153–60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-18-07153.2001
44. Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009;32:149–184. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135600
45. Carlen M, Meletis K, Goritz C, et al. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke. *Nat. Neurosci.* 2009;12:259–267. doi: 10.1038/nn.2268
46. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature.* 2002;415:1030–34. doi: 10.1038/4151030a
47. Skala AM. Retroviral DNA Transposition: Themes and Variations. *Microbiol. Sperctr.* 2014;2. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0005-2014.
48. Notwell JH, Chung T, Heavner W, Bejerano G. A family of transposable elements co-opted into developmental enhancers in the mouse neocortex. *Nat. Commun.* 2015;6:6644. doi: 10.1038/ncomms7644
49. Pastuzyn ED, Day CE, Kearns RB, et al. The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer. *Cell.* 2018;172:275–288. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.024
50. Suarez NA, Macia A, Muotri AR. LINE-1 retrotransposons in healthy and diseased human brain. *Dev. Neurobiol.* 2018;78:434–455. doi: 10.1002/dneu.22567
51. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017;21(6):742–749. doi: 10.18699/10.18699/VJ17.30-o
52. Lapp HE, Hunter RG. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics.* 2016;8:237. doi: 10.2217/epi.15.107
53. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA.* 2014;20:959–976. doi: 10.1261/rna.044560.114
54. Kapusta A, Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications. *Trends Genet.* 2014;30:439–452. doi: 10.1016/j.tig.2014.08.004
55. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev. Cell.* 2018;46:132–134. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
56. Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014;21:423–425. doi: 10.1038/nsmb.2799
57. Faulkner GJ. Retrotransposons: mobile and mutagenic from conception to death. *FEBS Lett.* 2011;585:1589–94. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.061
58. Kurnosov AA, Ustyugova SV, Nazarov V, et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117854. doi: 10.1371/journal.pone.0117854
59. Upton KR, Gerhardt DJ, Jesuadian JS, et al. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons. *Cell.* 2015;161(2):228–239. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.026
60. Gerdes P, Richardson SR, Mager DL, Faulkner GJ. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biology.* 2016;17:100. doi: 10.1186/s13059-016-0965-5
61. Macfarlan TS, Gifford WD, Driscoll S, et al. ES cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature.* 2012;487:57–63. doi: 10.1038/nature11244

ОБ АВТОРАХ

***Мустафин Рустам Наилевич**, к.биол.н.;

адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;

eLibrary SPIN: 4810-2534;

e-mail: ruji79@mail.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна, д.биол.н., проф., член-корр.

РАО, академик АНРБ;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>;

eLibrary SPIN: 7408-9797;

e-mail: elzakh@mail.ru

AUTHOR INFO

***Rustam N. Mustafin**, Cand. Sci. (Biol.);

address: 3, Lenin Street, Ufa, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;

eLibrary SPIN: 4810-2534;

e-mail: ruji79@mail.ru

Elza K. Khusnutdinova, Dr. Sci. (Biol), Professor, Corresponding

Member of the Russian Academy of Education, Academician of

the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>;

eLibrary SPIN: 7408-9797;

e-mail: elzakh@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку/corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-47-53>

Влияние экспериментального сахарного диабета у самок крыс на морфофункциональные характеристики сперматогенного эпителия у потомства

Г.В. Брюхин, С.Д. Антонов

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Анализ морфофункционального состояния сперматогенного эпителия у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Материал и методы. Исследования проведены на белых лабораторных крысах Вистар (самках), на которых моделировали сахарный диабет 1 типа, и их 70-дневном потомстве. Воспроизводство сахарного диабета осуществлялось по общепринятой методике с помощью стрептозотоцина. На серийных гистологических препаратах семенников потомства матерей с диабетом определяли площади паренхимы и стромы, число и площади семенных извитых канальцев, суммарное содержание сперматогенных клеток и их субпопуляционного состава, количество суспензиоцитов из расчёта на один извитой семенной каналец. Проводилось определение ряда общепринятых индексов, в том числе индекса сперматогенеза, индекса релаксации сперматогенеза, герминативного индекса.

Результаты. Установлено, что у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом имеет место уменьшение площади паренхимы семенника и увеличение площади его стромы, снижено суммарное содержание сперматогенных клеток, в том числе сперматогоний, сперматоцитов 1 и 2 порядка и сперматид, что обуславливает уменьшение содержания сперматозоидов. Полученные результаты согласуются со снижением индекса сперматогенеза у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Исследование содержания у экспериментальных животных суспензиоцитов не выявило существенных различий, однако анализ величины герминативного индекса и индекса релаксации сперматогенеза позволил установить существенное снижение этих показателей у подопытных животных по сравнению с контролем.

Выводы. У самок крыс с экспериментальным диабетом рождается потомство с нарушением генеративной функции семенников.

Ключевые слова: семенник; сперматогенез; сахарный диабет 1 типа; крысы.

Как цитировать:

Брюхин Г.В., Антонов С.Д. Влияние экспериментального сахарного диабета у самок крыс на морфофункциональные характеристики сперматогенного эпителия у потомства // Морфология. 2021. Т. 159. № 2. С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-47-53>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-47-53>

Effect of experimental diabetes mellitus of the mother on the morphological characteristics of spermatogenesis of the offspring

Gennady V. Bryukhin, Sergey D. Antonov

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: The work aimed to analyze the morphological and functional state of seminiferous epithelium in the offspring of female rats with experimental diabetes mellitus (DM).

MATERIALS AND METHODS: Studies were conducted on white Wistar laboratory rats (females) with diabetes mellitus induced and their 70-day-old offspring. Diabetes mellitus was reproduced according to the generally accepted method using streptozotocin. The areas of parenchyma and stroma, the number and area of convoluted seminiferous tubules, the total count of spermatogenous cells and their subpopulation composition, and the count of Sertoli cells per one convoluted seminiferous tubule were determined on serial histological specimens of the testes of offspring of the DM mothers. A number of generally accepted indices were determined, including the spermatogenesis index, spermatogenesis relaxation index, and germinative index.

RESULTS: The offspring of female rats with experimental DM has been established to have a decreased area of the testicular parenchyma and an increase of the area of its stroma, as well as a reduced total count of spermatogenic cells, including primitive sperm cells, primary and secondary spermatocytes, spermatids and, as a result, a decrease in the count of spermatozoa. The results are consistent with a decrease in the spermatogenesis index in the offspring of female rats with experimental DM. A study of the count of Sertoli cells in experimental animals did not reveal significant differences, however, an analysis of the germinative index and the spermatogenesis relaxation index revealed a significant decrease in these parameters in experimental animals compared to the control.

CONCLUSIONS: Offspring with reduced generative function of the testes is born in female rats with experimental type 1 DM.

Keywords: experimental diabetes mellitus; testis, spermatogenesis; rats.

To cite this article:

Bryukhin GV, Antonov SD. Effect of experimental diabetes mellitus of the mother on the morphological characteristics of spermatogenesis of the offspring. *Morphology*. 2021;159(2):47–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-47-53>

Актуальность настоящего исследования обусловлена распространённостью мужского фактора в структуре бесплодного брака, что диктует необходимость тщательного изучения данной проблемы. Согласно современным представлениям, снижение фертильности у мужчин связано с возрастающим действием на мужской организм многочисленных экзогенных и эндогенных факторов [1]. В то же время на сегодняшний день уделяется особое внимание роли пренатального стресса в нарушении структурно-функционального становления систем жизнеобеспечения плода [2]. Одним из факторов, обуславливающих развитие пренатального стресса, являются экстрагенитальные заболевания. Среди них особое место, в силу своей распространённости, занимает сахарный диабет 1 типа [3]. По данным ВОЗ, сахарный диабет в настоящее время является актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено тяжестью и частотой этого заболевания [4, 5]. Только за последние 20 лет число больных сахарным диабетом 1 типа увеличилось почти в 3 раза. При этом эксперты Всемирной диабетической ассоциации прогнозируют, что число больных сахарным диабетом к 2030 г. увеличится в 1,5 раза, в том числе среди женщин фертильного возраста [6].

В отечественной и зарубежной литературе в настоящее время имеются многочисленные работы, касающиеся влияния сахарного диабета на мужскую репродуктивную систему. В то же время работы, посвящённые изучению влияния сахарного диабета матери на морфофункциональное состояние мужской репродуктивной системы потомства в условиях клиники и эксперимента, немногочисленны и имеют подчас противоречивый характер. Так, Jelodar G. с соавт. (2009 г.) установили, что у половозрелого потомства самок крыс с экспериментальным диабетом имеет место увеличение массы яичек, сопровождающееся увеличением числа извитых семенных канальцев и их диаметра, а также снижением числа клеток Лейдига, клеток Сертоли и сперматогоний на фоне повышения концентрации глюкозы крови [7]. Amorim E.M. с соавт. (2011 г.) выявили снижение массы семенников потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом, снижение концентрации сперматозоидов и их двигательной активности, протекающие на фоне гипогликемии [8]. Заслуживает внимание исследование Ge Z.J. с соавт. (2014 г.), показавшего, что у потомства самок мышей с экспериментальным диабетом имеет место повышенный уровень метилирования ДНК у сперматозоидов [9].

В связи с этим цель настоящего исследования – анализ морфофункционального состояния сперматогенного эпителия у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых лабораторных крысах Вистар (самках) и их 70-дневном потомстве. Для достижения поставленной цели у взрослых

половозрелых самок моделировали сахарный диабет 1 типа. Воспроизводство сахарного диабета осуществлялось по общепринятой методике с помощью стрептозотцина (Streptozotocin; MP Biomedicals, LLC; USA), который вводился животным внутривенно трижды с интервалом 7 дней (по 2,5 мг на 100 г массы в 1-ю и 3-ю нед и 2 мг на 100 г массы во 2-ю нед) [10]. Всего за весь курс 10 лабораторных животных с массой от 230 до 256 г получали по 17 мг стрептозотцина, под влиянием которого у лабораторных животных развивался сахарный диабет, о чём свидетельствовал постоянный повышенный уровень содержания сахара в крови ($32,56 \pm 2,44$ ммоль/л), который сохранялся на протяжении как минимум 3 мес. Подсадка к интактным самцам для спаривания проводилась через 1 нед после последнего введения стрептозотцина. В результате рождались подопытные крысы, эту группу составили 10 крыс из 10 помётов. Контрольную группу составили 11 крыс из 10 помётов.

Работа с экспериментальными животными проводилась в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», приказ №755 от 12.08.77 (МЗ СССР). Выведение лабораторных животных из эксперимента проводилось путём декапитации под эфирным наркозом. Протокол заседания этического комитета ФГБОУ ВО «ЮГМУ Минздрава» № 8 от 11.11.2018.

На серийных гистологических препаратах семенников, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью морфометрической установки (Motic BA400, Германия) проводилось определение площади паренхимы и стромы (межканальцевой соединительной ткани) семенников у лабораторных животных интактной и опытной групп. Оценку числа и площади семенных извитых канальцев, суммарного содержания сперматогенных клеток и их субпопуляционного состава [11], а также количества sustentocytes из расчёта на один извитой семенной каналец проводили по общепринятой методике [12, 13]. Цитологический анализ клеток сперматогенного эпителия производился при увеличении 400 (окуляр $\times 10$; объектив $\times 40$).

Кроме того, для оценки более тонких нарушений сперматогенного цикла экспериментальных животных проводилось определение ряда общепринятых индексов, в том числе индекса сперматогенеза (отношение числа слёёв сперматогенного эпителия к числу подсчитанных канальцев), индекса релаксации сперматогенеза (индекс напряжённости сперматогенеза, клеточный индекс) (отношение суммарного содержания зародышевых клеток различных типов, в том числе сперматогоний, сперматозоидов, сперматид и сперматозоидов, к числу sustentocytes) и герминативного индекса (отношение числа сперматогоний к числу sustentocytes) [13].

Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере с использованием программы Statistica v.6 («Statistica Inc.») и представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки. Учитывая небольшую выборку животных, значимость полученных результатов

определялась при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными изменения считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом площадь паренхимы семенника уменьшалась, а площадь стромы увеличивалась по сравнению с контролем (табл. 1). При этом у подопытных крысят увеличивалось число семенных извитых канальцев в единице площади на срезе и уменьшалась площадь поперечного среза семенного извитого канальца.

Наибольший интерес представляют данные цитологического анализа сперматогенного эпителия (из расчёта на один извитой семенной каналец) потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Полученные результаты отражены в табл. 2. Показано, что у подопытных животных снижалось суммарное содержание сперматогенных клеток и изменялся их субпопуляционный состав. Так, у подопытных крысят уменьшалось суммарное количество сперматогоний. При этом значимых различий в содержании сперматогоний ранней степени зрелости (сперматогонии А) у интактной и опытной групп нам выявить не удалось, а содержание сперматогоний промежуточной (сперматогонии П) и конечной стадии зрелости (сперматогонии В) уменьшалось по сравнению с интактной группой. Вместе с тем у подопытных животных уменьшалось суммарное содержание сперматозоидов 1 и 2 порядка и сперматид, включая молодые и зрелые формы. Как следствие, уменьшалось содержание сперматозоидов. Выявленные изменения обусловили уменьшение индекса сперматогенеза у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом по сравнению с интактными животными. Исследование содержания у животных интактной и опытной групп суспензий не выявило существенных различий ($22,06 \pm 0,61$ и $22,14 \pm 0,6$ соответственно). Однако анализ величины

герминативного индекса и индекса релаксации сперматогенеза позволил установить значимое уменьшение этих показателей у подопытных животных по сравнению с контролем (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволяет констатировать, что у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом имеет место нарушение сперматогенного цикла, что находит своё проявление в уменьшении содержания клеток сперматогенного эпителия, что в конечном итоге обуславливает снижение суммарного содержания сперматозоидов.

В то же время на сегодняшний день уделяется особое внимание роли пренатального стресса, одними из патогенетических факторов которого являются экстрагенитальные заболевания, в том числе сахарный диабет, в нарушении структурно-функционального становления систем жизнеобеспечения плода.

Так установлено, что пренатальный стресс может обусловить у потомства комплекс разнообразных микро- и ультраструктурных морфологических, нейрохимических, эндокринных, метаболических изменений, которые могут вызывать не только тератогенные действия, но и микроструктурные и функциональные нарушения у потомства. При этом они могут закрепляться и оказывать продолжительное или перманентное влияние в течение всей его последующей жизни (явление внутриутробного программирования болезней) [2]. При этом пренатальный стресс вызывает долговременные нарушения у потомства, прежде всего в системе нейроэндокринной регуляции репродукции и гормональной адаптации, что может оказать существенное влияние на становление сперматогенеза [2]. Ведущими патогенетическими элементами, обуславливающими развитие пренатального стресса при сахарном диабете матери, являются гипергликемия и гиперкетонемия.

Согласно данным литературы, при гипергликемии

Таблица 1. Морфометрические показатели семенников экспериментальных животных ($M \pm m$)

Table 1. Morphometric parameters of the testes of experimental animals ($M \pm m$)

Параметры	Контроль	Опыт
Площадь паренхимы, $мкм^2$	520216±6098	488418±7131*
Площадь стромы, $мкм^2$	73084±6098	104882±7131*
Количество семенных извитых канальцев	7,91±0,19	8,86±0,16*
Площадь поперечного среза семенного извитого канальца, $мкм^2$	57775±1327	50603±585*

* Результаты статистически достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 2. Характеристика сперматогенного эпителия экспериментальных животных из расчёта на один извитой семенной каналец ($M \pm m$)**Table 2.** Characteristics of the spermatogenic epithelium of experimental animals per one convoluted seminiferous tubule ($M \pm m$)

Параметры	Контроль	Опыт
Сперматогенные клетки	501,8±7,7	334±6,3*
Сперматогонии (общ.)	56,4±1,3	50,4±0,8*
Сперматогонии, %	11,2±0,2%	15,2±0,4%*
Сперматогонии А	12,04±0,57	13,7±0,62
Сперматогонии П	4,46±0,24	3,56±0,12*
Сперматогонии В	39,9±0,96	33,17±0,86*
Сперматоциты	93,5±1,6	73,6±3,2*
Сперматоциты, %	18,7±0,4%	22,1±0,9%*
Сперматиды (общ.)	199±6,9	119±5,5*
Сперматиды, %	39,6±1,1%	35,5±1,2%*
Ранние сперматиды	138,6±4,9	82,9±4,2*
Поздние сперматиды	60,4±4,4	36,1±2,9*
Сперматозоиды	152,8±4,7	91±5,2*
Сперматозоиды, %	30,5±0,9%	27,2±1,5%
Индекс сперматогенеза	3,87±0,02	3,59±0,04*
Герминативный индекс	2,56*	2,28*
Индекс релаксации сперматогенеза	22,3*	15,1*

* Результаты статистически достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

матери, обусловленной экспериментальным сахарным диабетом, глюкоза, в избытке проникая через плаценту в кровь плода [14], вызывает гиперплазию бета-клеточного аппарата поджелудочной железы. Развивающийся гиперинсулинизм плода в конечном итоге приводит к развитию гипогликемии, являющейся одним из наиболее серьёзных осложнений антенатального периода, обуславливающим нарушения процессов гистогенеза, в том числе пролиферации и дифференцировки тканевых элементов семенников.

Вместе с тем известно, что сустентоциты (клетки Сертоли) выполняют не только поддерживающую функцию по отношению к клеткам сперматогенного эпителия, но и участвуют в эндокринной регуляции сперматогенеза [15]. В частности, сустентоциты секретируют целый ряд пептидов, действующих на клетки Лейдига, в том числе ингибин и активин, увеличивающие экспрессию рецепторов лютеинизирующего гормона на клетках Лейдига и тем самым индуцирующие процессы стероидогенеза [16]. Под влиянием фолликулостимулирующего гормона гипофиза сустентоциты синтезируют андрогенсвязывающий белок, который обеспечивает транспорт половых

гормонов к сперматогенным клеткам. Таким образом, сустентоциты, являясь важным и специфическим компонентом микроокружения, активно участвуют в регуляции сперматогенеза [17].

Нами у подопытных животных установлено снижение как индекса релаксации сперматогенеза, представляющего собой отношение суммарного содержания сперматогенных клеток к числу сустентоцитов, так и герминативного индекса, отражающего отношение числа сперматогоний к суммарному содержанию сустентоцитов. Исходя из этого, нельзя исключить, что одной из причин нарушения сперматогенного цикла у потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом I типа является депрессия функционального состояния сустентоцитов.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что экспериментальный сахарный диабет матери обуславливает нарушение генеративной функции яичек у половозрелого потомства, что проявляется снижением содержания сперматозоидов, а также уменьшением субпопуляционного состава сперматогенных клеток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ/ ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования: Брюхин Г.В. Сбор и обработка материала, статистическая обработка данных,

анализ и интерпретация данных, написание текста: Брюхин Г.В., Антонов С.Д.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Bryukhin G.V. created the concept and design of the study. Bryukhin G.V. and Antonov S.D. collected and processed the material, performed statistical data processing, analyzed and interpreted the data and wrote the text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чалый М. Репродуктивная функция мужчин в XXI веке // *Врач*. 2009. № 6. С. 6–7.
2. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия, 2004. 320 с.
3. Питер-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. М.: Практика, 2008. 496 с.
4. Сахарный диабет : Острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 408 с.
5. Ding G.L., Liu Y., Liu M.E., et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis // *Asian J Androl*. 2015. Vol. 17, № 6. P. 948–953. doi: 10.4103/1008-682X.150844
6. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // *Вестник РАМН*. 2012. № 1. С. 7–13.
7. Jelodar G., Khaksar Z., Pourahmadi M. Endocrine profile and testicular histomorphometry in adult rat offspring of diabetic mothers // *J Physiol Sci*. 2009. Vol. 59. P. 377–382. doi: 10.1007/s12576-009-0045-7
8. Amorim E.M.P., Damasceno D.C., Perobelli J.E., et al. Short- and long-term reproductive effects of prenatal and lactational growth restriction caused by maternal diabetes in male rats // *Reprod Biol Endocrinol*. 2011. Vol. 9. P. 154. doi: 10.1186/1477-7827-9-154
9. Ge Z.J., Liang Q.X., Hou Y., et al. Maternal obesity and diabetes may cause DNA methylation alteration in the spermatozoa of offspring in mice // *Reprod Biol Endocrinol*. 2014. Vol. 12. P. 29. doi: 10.1186/1477-7827-12-29
10. Закирьянов А.Р., Плахотный М.А., Онищенко Н.А., и др. Диабетические осложнения у крыс при длительных сроках моделирования сахарного диабета 1-го типа // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007. № 4. С. 21–25.
11. Ухов Ю.И., Астраханцев А.Ф. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1983. №3. С. 66–72.
12. Бурнашова С.А., Габаева Н.С., Данилова Л.В., и др. Современные проблемы сперматогенеза. М.: Наука, 1982. 260 с.
13. Иванов Ю.В. Цитологические критерии состояния сперматогенеза в токсиколого-гигиенических исследованиях // *Гигиена и санитария*. 1986. №4. С. 52–55.
14. Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. Патология плаценты и плода при сахарном диабете // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. № 67 (6). С. 79–92. doi: 10.17816/JOWD67679-92
15. Shinohara T., Orwig K.E., Avarbock M.R., Brinster R.L. Restoration of Spermatogenesis in Infertile Mice by Sertoli Cell Transplantation // *Biol Reprod*. 2003. Vol. 68, №3. P. 1064–71. doi: 10.1095/biolreprod.102.009977
16. Alves M.G., Martins A.D., Cavaco J.E., et al. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli/blood-testis barrier function // *Tissue Barriers*. 2013. Vol. 1, № 2. e23992. doi: 10.4161/tisb.23992
17. Hutson J.C., Stocco D.M., Campbell G.T., Wagoner J. Sertoli cell function in diabetic, insulin-treated diabetic, and semi-starved rats // *Diabetes*. 1983. Vol. 32, № 2. P. 112–6. PMID: 6219025 doi: 10.2337/diab.32.2.112

REFERENCES

1. Chaly M. The reproductive function of men in the 21st century. *Vrach*. 2009;6:6–7. (In Russ).
2. Reznikov AG, Pishak VP, Nosenko ND, et al. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. Chernovcy: Medakademiya, 2004. 320 p. (In Russ).
3. Piter-Kharmel E, Matur R. Diabetes mellitus: diagnosis and treatment. Moscow: Praktika, 2008. 496 p. (In Russ).
4. Diabetes mellitus: acute and chronic complications / Ed by I.I. Dedova, M.V. Shestakovi. Moscow : OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2011. 408 p. (In Russ).
5. Ding GL, Liu Y, Liu ME, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl*. 2015;17(6):948–953. doi: 10.4103/1008-682X.150844
6. Dedov II. Diabetes is the most dangerous challenge to the world community. *Vestnik RAMN*. 2012;1:7–13. (In Russ).
7. Jelodar G, Khaksar Z, Pourahmadi M. Endocrine profile and testicular histomorphometry in adult rat offspring of diabetic mothers. *J Physiol Sci*. 2009;59:377–382. doi: 10.1007/s12576-009-0045-7
8. Amorim EMP, Damasceno DC, Perobelli JE, et al. Short- and long-term reproductive effects of prenatal and lactational growth restriction caused by maternal diabetes in male rats. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:154. doi: 10.1186/1477-7827-9-154
9. Ge ZJ, Liang QX, Hou Y, et al. Maternal obesity and diabetes may cause DNA methylation alteration in the spermatozoa of offspring in mice. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:29. doi: 10.1186/1477-7827-12-29
10. Zakirianov AR, Plakhotny MA, et al. Diabetic complications in rats in long-term modeling of type I diabetes mellitus. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2007;4:21–25. (In Russ).

11. Ukhov YuI, Astrakhantsev AF. Morphometric methods in assessing the functional state of the testes. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1983;3:66–72. (In Russ).
12. Burnashova SA, Gabaeva NS, Danilova LV, et al. Modern problems of spermatogenesis. Moscow : Nauka, 1982. 260 p. (In Russ).
13. Ivanov YuV. Cytological criterions for spermatogenesis in toxicological and hygienic studies. *Gigiena i sanitariya*. 1986;4:52–55. (In Russ).
14. Kapustin RV, Onopriychuk AR, Arzhanova ON. Pathophysiology of the placenta and fetus in diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2018;67(6):79–92. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD67679-92
15. Shinohara T, Orwig KE, Avarbock MR, Brinster RL. Restoration of Spermatogenesis in Infertile Mice by Sertoli Cell Transplantation. *Biol Reprod*. 2003;68(3):1064–71. doi: 10.1095/biolreprod.102.009977
16. Alves MG, Martins AD, Cavaco JE, et al. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli/blood-testis barrier function. *Tissue Barriers*. 2013;1(2):e23992. doi: 10.4161/tisb.23992
17. Hutson JC, Stocco DM, Campbell GT, Wagoner J. Sertoli cell function in diabetic, insulin-treated diabetic, and semi-starved rats. *Diabetes*. 1983;32(2):112–6. PMID: 6219025 doi: 10.2337/diab.32.2.112

ОБ АВТОРАХ

***Антонов Сергей Дмитриевич**, аспирант;
адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3166-5270>;
eLibrary SPIN: 1877-6037;
e-mail: s.d.antonov@mail.ru

Брюхин Геннадий Васильевич, д.м.н., проф.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-766X>;
eLibrary SPIN: 7691-8383;
e-mail: bgenvas@mail.ru

AUTHORS INFO

***Sergey D. Antonov**, aspirant;
address: 454092, Russian Federation, Ural Federal District, Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Vorovskogo Street, 64;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3166-5270>;
eLibrary SPIN: 1877-6037;
e-mail: s.d.antonov@mail.ru

Gennady V. Bryukhin, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-766X>;
eLibrary SPIN: 7691-8383;
e-mail: bgenvas@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку/corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-55-62>

Характеристика антропометрических показателей компонентного состава тела подростков в норме и при синдроме вегетативной дисфункции

Е.В. Чаплыгина, Е.С. Елизарова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить антропометрические показатели и компонентный состав тела у подростков в норме и при синдроме вегетативной дисфункции (СВД) методами антропометрии и биоимпедансометрии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие практически здоровые подростки и подростки с СВД ваготонического, смешанного и симпатикотонического типа. Оценивались значения основных антропометрических (длина и масса тела, обхват талии и бёдер) и биоимпедансометрических показателей (абсолютные и относительные значения жировой, безжировой, скелетно-мышечной и активной клеточной масс). Произведён расчёт индекса массы тела Кетле и индекса талия-бедра. Проведён статистический анализ данных.

Результаты. В группе подростков с ваготоническим типом СВД установлены низкие значения антропометрических показателей, индексов и абсолютных значений жировой, безжировой, скелетно-мышечной масс и высокие значения активной клеточной массы по сравнению с другими группами обследованных подростков. У подростков с симпатикотоническим типом СВД выявлены высокие значения антропометрических показателей, индексов и абсолютных значений жировой, безжировой, скелетно-мышечной масс и низкие значения активной клеточной массы. Значения изучаемых показателей в группах здоровых подростков и подростков с СВД смешанного типа занимают промежуточное положение по сравнению с группами при ваготоническом и симпатикотоническом типах.

Заключение. Выявлены статистически значимые различия значений абсолютных и относительных показателей, характеризующих компонентный состав тела, у практически здоровых подростков и подростков при различных типах синдрома вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: антропометрия; биоимпедансометрия; синдром вегетативной дисфункции.

Как цитировать:

Чаплыгина Е.В., Елизарова Е.С. Характеристика антропометрических показателей компонентного состава тела подростков в норме и при синдроме вегетативной дисфункции // Морфология. 2021. Т. 159. № 2. С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-55-62>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-55-62>

Characterization of the anatomical variability of the body composition of adolescents in normal and in the autonomic dysfunction syndrome

Elena V. Chaplygina, Elena S. Elizarova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To study the anatomical variability of the component composition of the body in adolescents in normal conditions, and in autonomic dysfunction syndrome (ADS), using anthropometry and bio-impedance analysis.

MATERIALS AND METHODS: The study involved healthy adolescents and adolescents with ADS of the vagotonic, mixed and sympathicotonic types. The values of basic anthropometric (body length and weight, waist, and hips) and bio-impedance metric values (absolute and relative values of fatty, lean, musculoskeletal, and active cell masses) were obtained. The Quetelet index (BMI), and waist-hip index were calculated. Statistical analysis of the data obtained was performed.

RESULTS: Low values of anthropometric indicators, absolute values of fat, lean, musculoskeletal masses, and high values of active cell mass were observed in the group of adolescents with the vagotonic type of ADS compared to other groups of examined adolescents. High values of anthropometric indicators, absolute values of fat, lean, musculoskeletal masses, and low values of active cell mass were obtained in the group of adolescents with a sympathicotonic type of ADS. The values of the studied parameters in groups of healthy adolescents and adolescents with mixed-type ADS occupied an intermediate position compared to the groups with vagotonic and sympathicotonic types.

CONCLUSIONS: Statistically significant differences in the values of the absolute and relative indicators characterizing the component composition of the body, were revealed in practically healthy adolescents and adolescents with various types of autonomic dysfunction syndrome.

Keywords: anthropometry; bio-impedance analysis; autonomic dysfunction syndrome.

To cite this article:

Chaplygina EV, Elizarova ES. Characterization of the anatomical variability of the body composition of adolescents in normal and in the autonomic dysfunction syndrome. *Morphology*. 2021;159(2):55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-159-2-55-62>

В литературе последних лет широко освещается клиническая значимость изучения соматического типа, компонентного состава тела у лиц различных возрастных групп в норме и при патологии [1–4].

Метод биоимпедансометрии (БИ), широко используемый в современных антропологических исследованиях и клинической практике для оценки компонентного состава тела [5, 6], апробирован в масштабных скрининговых исследованиях населения Российской Федерации [7]. Биоимпедансометрия применяется в сочетании с изучением ряда антропометрических показателей, полученных при измерении роста-весовых и обхватных размеров тела. По результатам многочисленных испытаний установлено, что метод БИ является простым в эксплуатации, экономически доступным и высокоточным по сравнению с эталонными методами определения компонентного состава тела [8]. Данные факты послужили основанием для включения этого метода в перечень обязательного оборудования Центров здоровья.

Метод БИ получил широкое распространение в самых разных отраслях медицинских научных исследований: в спортивной медицине для оценки работоспособности спортсмена [9], в клинической практике для определения факторов риска сердечно-сосудистой патологии у подростков [10], для оценки состава тела при различных заболеваниях [1, 11], в исследованиях компонентного состава тела для установления возрастных норм [12], для оценки морфофункционального состояния отдельных тканей и органов [13, 14] и т.д.

Таким образом, одним из основных направлений применения метода БИ являются исследования с целью определения компонентного состава тела в норме и при различных патологических состояниях.

Цель: изучить антропометрические показатели и компонентный состав тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие лица подросткового возраста (мальчики 13–16 лет и девочки 12–15 лет). Все подростки разделены на 4 группы:

- 1-я группа – практически здоровые подростки (120 мальчиков и 114 девочек),
- 2-я группа – подростки с СВД ваготонического типа (25 мальчиков и 27 девочек),
- 3-я группа – с СВД смешанного типа (30 мальчиков и 28 девочек),
- 4-я группа – с СВД симпатикотонического типа (30 мальчиков и 25 девочек).

Исследование проводилось на базе Центров здоровья для детей детских поликлиник № 4, 17 г. Ростова-на-Дону. Все подростки являются жителями города Ростова-на-Дону.

Получено разрешение Локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (№ 20/12 от 20.12.2012 г.).

Получены информированные добровольные согласия на проведение исследования от законных представителей исследуемых.

Состояние здоровья подростков оценивалось по результатам записей в карте индивидуального развития ребёнка. В группу подростков с СВД отбирались подростки согласно диагнозу СВД ваготонического, смешанного и симпатикотонического типа из истории болезни.

Всем подросткам проводилась антропометрия (методика В.В. Бунака). Измерялись показатели: длина тела (ДТ), масса тела (МТ), обхват талии (ОТ), обхват бёдер (ОБ). По результатам измерения рассчитывались антропометрические индексы: индекс массы тела Кетле ($ИМТ = МТ/Р^2$, где МТ – масса тела в кг, Р – длина тела в м); индекс талия-бёдра ($ИТБ = ОТ/ОБ$, где ОТ – обхват талии, ОБ – обхват бёдер).

Для определения состава тела использовался анализатор состава тела ABC-01 «Медасс» (ЗАО НТЦ «Медасс», Россия), позволяющий определять абсолютные и относительные значения жировой массы (ЖМ, %ЖМ), безжировой массы (БЖМ), скелетно-мышечной массы (СММ, %СММ) и активной клеточной массы (АКМ).

Для измеряемых показателей вычислялись:

- М – средняя арифметическая,
- m – ошибка средней арифметической,
- б – среднее квадратическое отклонение,
- cv – коэффициент вариации,
- p – уровень значимости.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ EXCEL 7.0 «Microsoft Office 2007 Pro», R 3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Значимость отличий между группами обследованных определялась методом ANCOVA. Различия признавались значимыми на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам антропометрического исследования проведено сравнение массо-ростовых и обхватных показателей здоровых подростков и подростков с СВД. В ходе статистического анализа выявлены значимые различия показателей длины и массы тела между группами здоровых мальчиков и девочек и при разных типах СВД (табл. 1).

В группе здоровых подростков средние значения длины и массы тела составляют у мальчиков – $163,4 \pm 1,1$ см и $56,8 \pm 1,2$ кг; у девочек – $160,4 \pm 0,7$ см и $53,0 \pm 0,9$ кг. Самые высокие значения длины и массы тела зарегистрированы в группе подростков с симпатикотоническим типом СВД, а самые низкие – у подростков ваготонического типа. В контрольной группе и у лиц с СВД смешанного типа чаще встречаются промежуточные значения длины и массы тела по сравнению с подростками из групп с СВД ваготонического и симпатикотонического типов.

Таблица 1. Длина тела, масса тела, индекс массы тела у здоровых подростков и подростков с СВД**Table 1.** Height, weight, and body mass index in healthy adolescents, and adolescents with autonomic dysfunction syndrome (ADS)

Показатели	Группы	Мальчики		Девочки	
		Min-Max	M±m	Min-Max	M±m
Длина тела, см	1-я	138,0–181,0	163,4±1,1	141,0–181,0	160,4±0,7
	2-я	126,0–181,0	158,9±2,7*	140,0–167,0	156,3±1,3*
	3-я	146,0–181,0	164,9±1,6	144,0–173,0	160,8±1,5
	4-я	153,0–181,0	168,1±1,5+	152,0–178,0	163,8±1,4+
Масса тела, кг	1-я	32,0–86,0	56,8±1,2**	32,0–77,0	53,0±0,9**
	2-я	23,0–79,0	45,5±3,1*#	30,0–74,0	46,1±2,6*#
	3-я	36,0–76,0	61,5±2,1+	36,0–80,0	57,0±1,7**
	4-я	52,0–97,0	74,4±2,4**	53,0–96,0	69,7±2,6**
ИМТ	1-я	15,6–27,7	21,0±0,2*	15,8–25,8	20,5±0,2*
	2-я	8,8–26,8	17,3±0,8#	13,3–28,5	18,7±0,9#
	3-я	15,6–27,9	22,5±0,7+	16,9–26,7	22,0±0,5+
	4-я	17,9–32,5	26,2±0,6**	18,7–32,4	26,2±1,0**

Значимые различия с группой: * здоровых подростков; + СВД ваготонического типа; # СВД смешанного типа; × СВД симпатикотонического типа, ($p < 0,05$).

Таблица 2. Обхват талии, обхват бёдер, индекс обхват талии/обхват бёдер у здоровых подростков и подростков с СВД**Table 2.** Waist circumference, hip circumference, and waist/hip circumference index in healthy adolescents, and ADS adolescents

Показатели	Группы	Мальчики		Девочки	
		Min-Max	M±m	Min-Max	M±m
Обхват талии, см	1-я	56,0–94,0	71,6±0,7**	53,0–87,0	65,9±0,6**
	2-я	53,0–87,0	65,3±1,8*#	52,0–90,0	62,2±2,0*#
	3-я	60,0–97,0	78,4±1,9+	57,0–85,0	69,5±1,3+
	4-я	68,0–103,0	83,8±1,7**	59,0–99,0	78,6±2,3**
Обхват бёдер, см	1-я	74,0–110,0	90,8±0,7*	72,0–107,0	90,7±0,7*
	2-я	67,0–106,0	82,7±2,2#	71,0–105,0	85,0±2,0#
	3-я	77,0–107,0	95,4±1,5**	74,0–116,0	93,0±1,3**
	4-я	86,0–123,0	102,4±1,6**	88,0–121,0	102,4±1,8**
Индекс ОТ/ОБ	1-я	0,69–0,91	0,79±0,004	0,63–0,86	0,72±0,004
	2-я	0,67–0,89	0,79±0,01	0,67–0,87	0,73±0,01
	3-я	0,7–0,93	0,82±0,01	0,64–0,88	0,74±0,01
	4-я	0,71–0,94	0,82±0,008	0,63–0,93	0,76±0,01

Значимые различия с группой: * здоровых подростков; + СВД ваготонического типа; # СВД смешанного типа; × СВД симпатикотонического типа, ($p < 0,05$).

Данное распределение значений длины и массы тела в группах обследованных подростков подтверждается значениями ИМТ. Для подростков с СВД ваготонического типа характерны наименьшие значения данного индекса среди всех групп. Данное различие является статистически значимым. В группах здоровых подростков и с СВД смешанного типа отмечаются промежуточные значения этого показателя. В группе подростков симпатикотонического типа чаще встречаются мальчики и девочки со значениями ИМТ выше, чем в других группах.

Значения обхватных размеров также имеют значимые различия между группами здоровых подростков и подростков с различными типами СВД (табл. 2).

В группе подростков с СВД ваготонического типа регистрируются самые низкие значения обхватных размеров. В группе подростков с СВД смешанного типа значения обхватов занимают промежуточное положение между показателями в группах ваготонического и симпатикотонического типов, а максимальные значения выявлены в группе с СВД симпатикотонического типа.

Наименьшие значения индекса ОТ/ОБ регистрируются в группах здоровых подростков и детей с СВД ваготонического типа, наибольшие значения – в группах СВД смешанного и симпатикотонического типа. При этом статистически значимые различия между значениями показателей во всех 4 группах отсутствуют. Этот факт можно объяснить пропорциональностью размеров талии и бёдер у обследованных лиц данной возрастной группы.

Анализ данных БИ позволил установить значимые различия показателей, характеризующих компонентный

состав тела (жировая, безжировая, скелетно-мышечная и активная клеточная масса) в обследованных группах подростков (табл. 3).

Среднее значение ЖМ в группе здоровых мальчиков составляет $10,9 \pm 0,4$ кг, у девочек – $13,7 \pm 0,4$ кг. Средняя величина процентного содержания жировой массы в группе здоровых мальчиков равна $18,7 \pm 0,6\%$, а в группе здоровых девочек – $25,2 \pm 0,4\%$.

Наименьшие значения ЖМ и %ЖМ отмечаются в группе мальчиков и девочек при СВД ваготонического типа

Таблица 3. Показатели жировой массы и безжировой массы у здоровых подростков и подростков с СВД

Table 3. Indicators of fat mass, and lean mass in healthy adolescents and ADS adolescents

Показатели	Группы	Мальчики		Девочки	
		Min-Max	M±m	Min-Max	M±m
ЖМ, кг	1-я	2,1–26,3	$10,9 \pm 0,4^{+*}$	5,4–25,8	$13,7 \pm 0,4^*$
	2-я	1,6–24,5	$7,5 \pm 1,1^{*#}$	4,4–27,1	$11,4 \pm 1,4^{*#}$
	3-я	3,8–26,9	$15,1 \pm 1,3^{*+}$	7,3–29,7	$16,1 \pm 1,0^+$
	4-я	5,6–34,2	$22,0 \pm 1,4^{*#}$	4,4–40,3	$23,5 \pm 2,0^+$
%ЖМ	1-я	4,4–33,6	$18,7 \pm 0,6^*$	16,8–34,8	$25,2 \pm 0,4^*$
	2-я	4,8–28,8	$15,0 \pm 1,2^{*#}$	8,0–37,3	$22,4 \pm 1,5^{*#}$
	3-я	6,9–38,4	$23,5 \pm 1,6^+$	18,9–37,8	$27,6 \pm 1,0^+$
	4-я	10,1–38,0	$29,0 \pm 1,4^{*+}$	20,6–43,8	$32,9 \pm 1,6^{*+}$
БЖМ, кг	1-я	20,0–39,4	$27,9 \pm 0,4^+$	14,1–27,9	$20,3 \pm 0,3^{*+}$
	2-я	16,6–36,7	$24,7 \pm 1,0^{*#}$	14,6–22,5	$18,5 \pm 0,4^{*#}$
	3-я	21,2–35,8	$27,5 \pm 0,6^+$	16,3–23,8	$20,8 \pm 0,4^+$
	4-я	22,9–36,6	$29,2 \pm 0,7^+$	18,7–26,2	$22,1 \pm 0,4^{*+}$

Значимые различия с группой: * здоровых подростков; + СВД ваготонического типа; # СВД смешанного типа; × СВД симпатикотонического типа, ($p < 0,05$).

Таблица 4. Показатели скелетно-мышечной массы и активной клеточной массы у здоровых подростков и подростков с СВД

Table 4. Indices of skeletal muscle mass and active cell mass in healthy adolescents and ADS adolescents

Показатели	Группы	Мальчики		Девочки	
		Min-Max	M±m	Min-Max	M±m
СММ, кг	1-я	20,0–39,4	$27,9 \pm 0,4^+$	14,1–25,9	$20,6 \pm 0,3$
	2-я	16,6–36,7	$24,7 \pm 1,0^{*}$	13,8–23,8	$19,1 \pm 0,5^*$
	3-я	21,2–35,8	$27,5 \pm 0,6$	14,8–25,5	$20,6 \pm 0,6$
	4-я	22,9–36,6	$29,2 \pm 0,7^+$	16,5–26,6	$22,4 \pm 0,6^+$
%СММ	1-я	35,1–58,4	$47,7 \pm 0,5^{*+}$	24,8–45,9	$38,4 \pm 0,4^{*+}$
	2-я	38,7–67,9	$56,5 \pm 1,7^{*#}$	29,3–50,8	$42,0 \pm 1,2^{*#}$
	3-я	34,2–59,7	$45,9 \pm 1,4^{*+}$	28,9–45,4	$37,1 \pm 0,8^+$
	4-я	32,9–55,1	$40,0 \pm 1,1^{*+}$	24,5–41,6	$32,7 \pm 1,2^{*+}$
АКМ, кг	1-я	25,1–38,4	$32,7 \pm 0,5^{*+}$	14,8–35,9	$28,4 \pm 0,4^{*+}$
	2-я	28,7–42,9	$36,5 \pm 1,7^{*+}$	19,3–40,8	$32,0 \pm 1,2^{*#}$
	3-я	24,2–39,7	$33,9 \pm 1,4^{*+}$	18,9–35,4	$27,1 \pm 0,8^+$
	4-я	22,9–35,1	$30,0 \pm 1,1^{*+}$	14,5–31,6	$22,7 \pm 1,2^{*+}$

Значимые различия с группой: * здоровых подростков; + СВД ваготонического типа; # СВД смешанного типа; × СВД симпатикотонического типа, ($p < 0,05$).

(табл. 3), при СВД смешанного типа – промежуточные значения, а наибольшие значения – при СВД симпатикотонического типа.

Степень выраженности безжировой массы у здоровых подростков составляет для мальчиков – $27,9 \pm 0,4$ кг; для девочек – $20,3 \pm 0,3$ кг. У подростков ваготонического типа СВД значения БЖМ ниже, чем у представителей других групп. При смешанном типе СВД значения БЖМ соответствуют значениям у здоровых подростков. При симпатикотоническом типе СВД отмечаются самые высокие значения среди всех групп.

Сравнительная характеристика скелетно-мышечной массы (СММ) в группах обследованных подростков позволила установить, что наименьшие значения регистрируются в группе мальчиков и девочек с СВД ваготонического типа, а наибольшие – в группе подростков с СВД симпатикотонического типа (табл. 4). Средние значения СММ в группах здоровых подростков и подростков с СВД смешанного типа имеют промежуточную величину по сравнению с показателями групп ваготонического и симпатикотонического типа.

Следует обратить внимание на значения показателя %СММ, распределение которого в группах отличается от абсолютного показателя СММ. Так, при ваготоническом типе СВД выявлен самый высокий процент СММ по сравнению с другими группами, а наименьшие значения %СММ определены в группе СВД симпатикотонического типа. В группах здоровых подростков и подростков с СВД смешанного типа зарегистрированы промежуточные значения по сравнению с группами подростков с ваготоническим и смешанным типами.

Распределение значений абсолютного показателя активной клеточной массы (АКМ) отличается от распределения абсолютных показателей ЖМ, БЖМ, СММ (табл. 4). При ваготоническом типе СВД выявлены самые высокие значения АКМ по сравнению с другими группами, а самые низкие – при СВД симпатикотонического типа. В группах здоровых подростков и подростков с СВД смешанного типа зарегистрированы промежуточные значения по сравнению с вышеприведёнными группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значения ИМТ в группе здоровых подростков соответствуют 75 центилю по сравнению с данными ВОЗ [15] и данными Центров здоровья общероссийского исследования [7].

Абсолютные и относительные значения ЖМ, СММ, АКМ у здоровых подростков соответствуют интервалу от 25 до 75 центиля по данным Центров здоровья [7].

При ваготоническом типе СВД ИМТ по сравнению с данными Центров здоровья соответствует 25 центилю и ниже [3], что является показателем дефицита массы тела (в соответствии с рекомендациями ВОЗ) [15]. Значения ЖМ и %ЖМ, СММ соответствуют 10–50 центилю по данным общероссийской выборки, а значения %СММ и АКМ находятся выше 75 центиля [7], что подтверждает преобладание мышечной массы по отношению к низкому проценту жировой массы.

В группе подростков смешанного типа СВД значения ИМТ несколько выше по сравнению со здоровыми подростками и равны 75 центилю [7]. Показатели жировой и мышечной масс, согласно общероссийской выборке, находятся в диапазоне от 50 до 75 центиля [7].

Для подростков симпатикотонического типа СВД характерен ИМТ выше 75 центиля [7], что соответствует избыточной массе тела по данным ВОЗ [15]. Значения ЖМ и %ЖМ, СММ в этой группе подростков выше по сравнению с другими группами и находятся в интервале выше 75 центиля, а показатели %СММ, АКМ – ниже 25 центиля [7]. Низкие значения %СММ, АКМ свидетельствуют о необходимости регулярного наблюдения за динамикой данных показателей у обследованных подростков.

Таким образом, по результатам исследования выявлены особенности компонентного состава тела у лиц подросткового возраста. Определены статистически значимые различия значений основных антропометрических показателей, абсолютных и относительных показателей компонентного состава тела у практически здоровых подростков и подростков с различными типами вегетативной дисфункции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Чаплыгина Е.В., Елизарова Е.С. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста. Елизарова Е.С. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Chaplygina E.V. and Elizarova E.S. created the concept and design of the study, analyzed and interpreted the data and wrote the text. Elizarova E.S. collected and processed the material, performed statistical data processing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунова Е.А., Медведева Н.Н., Филькин Г.Н. Соматометрические и индексные показатели в оценке физического статуса больных раком желудка // *Acta Biomedica Scientifica*. 2018. Vol. 3, № 6. P. 77–81. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.10
2. Чаплыгина Е.В., Сикоренко Т.М., Осипов Д.П., Елизарова Е.С. Соматотипологическая характеристика жителей Ростовской области в возрастном аспекте // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010. Вып. 4. С. 55–58.
3. Cheng L., Pohlabeln H., Ahrens W., et al. Sex differences in the longitudinal associations between body composition and bone stiffness index in European children and adolescents // *Bone*. 2020. Vol. 131.
4. McGee M., Unger Sh., Hamilton J., et al. Adiposity and Fat-Free Mass of Children Born with Very Low Birth Weight Do Not Differ in Children Fed Supplemental Donor Milk Compared with Those Fed Preterm Formula // *The Journal of Nutrition*. 2020. Vol. 150, № 2. P. 331–339.
5. Massari F., Scicchitano P., Ciccone M.M., et al. Bioimpedance vector analysis predicts hospital length of stay in acute heart failure // *Nutrition*. 2019. Vol. 61. P. 56–60. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.028
6. Schmidt S.C.E., Bosy-Westphal A., Niessner C., Woll A. Representative body composition percentiles from bioelectrical impedance analyses among children and adolescents // *Clinical Nutrition*. 2018. Vol. 38, № 2. P. 2712–20. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.026
7. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.
8. Wan C.S., Ward L.C., Halim J., et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry // *BMC Pediatrics*. 2018. Vol. 14. P. 249. doi:10.1186/1471-2431-14-249
9. Faria F.R., Faria E.R., Cecon R.S., et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents // *International Journal of Endocrinology*. 2013. doi: 10.1155/2013/501638
10. Гайворонский И.Н., Халимов Ю.Ш., Пашкова И.Г. Сравнительная характеристика динамики показателей биоимпедансометрии у мужчин молодого возраста с нормальной и недостаточной массой тела при лечении внебольничной пневмонии // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018. Т. 38, № 1. С. 24–28.
11. Горбунова Е.А., Медведева Н.Н., Филькин Г.Н. Соматометрические и индексные показатели в оценке физического статуса больных раком желудка // *Acta Biomedica Scientifica*. 2018. Vol. 3, № 6. P. 77–81. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.10
12. Синдеева Л.В., Руднев С.Г. Характеристика половозрастной изменчивости соматотипа по Хит-Картеру у взрослых людей и возможности его биоимпедансной оценки (на примере русского населения Восточной Сибири) // *Морфология*. 2017. Т. 151, вып. 1. С. 77–87.
13. Сакибаев К.Ш., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., и др. Характеристики индекса массы тела у мужчин разного возраста и соматотипов // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018. Т. 7, вып. 3. С. 51–55. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-3-51-55
14. Торнуев Ю.В., Молодых О.П., Балахнин С.М., Русинова С.Г. Биоимпедансометрия почки и мочевыводящих путей в эксперименте и клинической практике // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. Вып. 5.
15. WHO, Child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development. – Geneva: WHO, 2006.

REFERENCES

1. Gorbunova EA, Medvedeva NN, Filkin GN. Somatometric and index indicators for assessing the physical state of patients with gastric cancer. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(6):77–81. (In Russ). doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.10
2. Chaplygina EV, Sikorenko TM, Ossipov DP, Elizarova ES. The somatotypological characteristic of the Rostov region population in age aspect. *Medical news of the North Caucasus*. 2010;4:55–58. (In Russ).
3. Cheng L, Pohlabeln H, Ahrens W, et al. Sex differences in the longitudinal associations between body composition and bone stiffness index in European children and adolescents. *Bone*. 2020;131.
4. McGee M, Unger Sh, Hamilton J, et al. Adiposity and Fat-Free Mass of Children Born with Very Low Birth Weight Do Not Differ in Children Fed Supplemental Donor Milk Compared with Those Fed Preterm Formula. *The Journal of Nutrition*. 2020;150(2):331–339.
5. Massari F, Scicchitano P, Ciccone MM, et al. Bioimpedance vector analysis predicts hospital length of stay in acute heart failure. *Nutrition*. 2019;61:56–60. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.028
6. Schmidt SCE, Bosy-Westphal A, Niessner C, Woll A. Representative body composition percentiles from bioelectrical impedance analyses among children and adolescents. *Clinical Nutrition*. 2018;38(2):2712–20. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.026
7. Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, et al. Bioimpedance study of body composition in the Russian population / М.: РИО ТSNIIOIZ, 2014. 493 p. (In Russ).
8. Wan CS, Ward LC, Halim J, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *BMC Pediatrics*. 2018;14:249. doi:10.1186/1471-2431-14-249
9. Faria FR, Faria ER, Cecon RS, et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. *International Journal of Endocrinology*. 2013. doi: 10.1155/2013/501638
10. Gayvoronsky IN, Khalimov YuSh, Pashkova IG. Comparative characteristics of bioimpedanceometry indices dynamics in young men with normal and insufficient body weight in the treatment of community-acquired pneumonia. *Bulletin of the Russian military medical Academy*. 2018;38(1):24–28. (In Russ).
11. Gorbunova EA, Medvedeva NN, Filkin GN. Somatometric and index indicators for assessing the physical state of patients with gastric cancer. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(6):77–81. (In Russ). doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.10
12. Sindeyeva LV, Rudnev SG. Characteristic of age- and sex-related variability of the Heath-Carter somatotype in adults and pos-

sibility of its bioimpedance assessment (as exemplified by Russian population of Eastern Siberia). *Morphologia*. 2017;151(1):77–87. (In Russ).

13. Sakibaev KS, Nikityuk DB, Alexeeva NT, et al. Characteristics of body mass index in men of different ages and somatotypes. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(3):51–55. (In Russ). doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-3-51-55

14. Tornuev YuV, Molodykh OP, Balakhnin SM, Rusinova SG. Bioimpedance kidneys and urinary tract in experimental and clinical practice. *Modern problems of science and education*. 2016;5. (In Russ).

15. WHO, Child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development. – Geneva: WHO, 2006.

ОБ АВТОРАХ

***Елизарова Елена Сергеевна**, к.м.н.;

адрес: 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7509-8722>;

eLibrary SPIN: 3315-4340;

e-mail: el02@bk.ru

Чаплыгина Елена Викторовна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-4203>;

eLibrary SPIN: 2050-1234;

e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru

AUTHOR INFO

***Elena S. Elizarova**, Cand. Sci. (Med.);

address: 29, Nakhichevanskiy Aly., Rostov-on-Don, Russia,

344022;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7509-8722>;

eLibrary SPIN: 3315-4340;

e-mail: el02@bk.ru

Elena V. Chaplygina, Dr. Sci. (Med.), Professor,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-4203>;

eLibrary SPIN: 2050-1234;

e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку/corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-63-70>

Сравнительный анализ морфологических изменений коркового вещества почек у крыс в условиях экспериментального светового десинхроноза

О.В. Злобина, А.Н. Иванов, Т.В. Милашевская, В.Ю. Серёгина, И.О. Бугаева

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Сравнительный анализ морфологических изменений, возникающих в ткани почки в результате развития светового десинхроноза.

Материал и методы. Исследование проведено на 48 белых крысах. Три подопытные группы подвергались световому воздействию в течение 21 сут, при этом модель LL (0:24) изучалась на 1-й группе, модели LD 18:6 и 12:10 – на 2-й и 3-й группах соответственно. Контрольная группа находилась в естественных условиях на протяжении всего эксперимента. Животные были выведены из эксперимента комбинацией препаратов Телазол (ZoetisInc, США) и Ксиланит (Нита-Фарм, Россия), после чего у них проводился забор правой почки. Препараты готовили по стандартной методике.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 10» (StatSoft®, США).

Результаты. Установлено, что в условиях светового десинхроноза в корковом веществе почек экспериментальных животных происходят патоморфологические изменения. У животных 1-й экспериментальной группы происходит значительная сегментация клубочков и дистрофические изменения в канальцах почек. Во 2-й подопытной группе сегментация клубочков становится более выраженной. В ткани почек животных 3-й подопытной группы отмечаются визуально более выраженные нарушения и очаги склероза. Изменения морфометрических показателей носили значимый характер во всех экспериментальных группах.

Выводы. Световой десинхроноз вызывает патоморфологические изменения в корковом веществе почек крыс. Наиболее значимые нарушения, носящие характер склероза, отмечены в почках животных третьей подопытной группы.

Ключевые слова: морфофункциональное состояние почек; морфометрические критерии; световой десинхроноз.

Как цитировать:

Злобина О.В., Иванов А.Н., Милашевская Т.В., Серёгина В.Ю., Бугаева И.О. Сравнительный анализ морфологических изменений коркового вещества почек у крыс в условиях экспериментального светового десинхроноза // Морфология. 2021. Т. 159. № 2. С. 63–70.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-63-70>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-63-70>

Comparative analysis of morphological changes in renal tissue under the influence of light desynchronosis

Olga V. Zlobina, Alexey N. Ivanov, Taisiya V. Milashevskaya, Valeria Yu. Seryogina, Irina O. Bugaeva

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To compare morphological changes that occur in renal tissue, as a result of exposure to various models of light desynchronosis.

MATERIAL AND METHODS: This study was conducted on 48 white rats. Three experimental groups were exposed to light for 21 days. The LL (0:24) model was studied in the first group, while the LD 18:6 and 12:10 models were studied in the second and third groups, respectively. The control group was kept in natural conditions all through the experiment.

The animals were placed under anesthesia with a combination of Telazol (ZoetisInc, USA) and Xylanit (Nita-farm, Russia). Afterward, their right kidney was removed. The samples obtained were prepared according to the standard method. Statistical processing was performed using the package of applied statistical programs "STATISTICA 10" (StatSoft®, USA).

RESULTS: Morphological disorders of the renal tissue were observed in the three experimental groups. In the first experimental group, there was a significant segmentation of the glomeruli, accompanied by dystrophic changes in the renal tubules. In the second experimental group, glomerular segmentation was more pronounced. In the renal tissue of animals of the third experimental group, the disorders were highly observable, and the sclerotized segment is noted. Changes in morphometric indicators were significant across all experimental groups.

CONCLUSION: Desynchronosis harms the renal tissue by causing changes in its morphology. The most significant disorders characterized by sclerosis were observed in the kidneys of animals in the third experimental group.

Keywords: morphofunctional state of kidneys; morphometric criteria; jet lag.

To cite this article:

Zlobina OV, Ivanov AN, Milashevskaya TV, Seryogina VYu, Bugaeva IO. Comparative analysis of morphological changes in renal tissue under the influence of light desynchronosis. *Morphology*. 2021;159(2):63–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2021-159-2-63-70>

С момента рождения жизнь человека находится под постоянным контролем биологических ритмов, которые способны сохраняться на протяжении многих лет и поддерживаться даже в искусственно созданных условиях. В основе работы клеток и организма в целом лежат сложные биохимические процессы, на которые одновременно могут влиять несколько функционально значимых ритмов, взаимодействующих между собой и формирующих текущее состояние физиологических систем [1]. На данный момент наиболее распространённой является классификация биоритмов по Ф. Халбергу, в которой выделяют инфрадианные, ультрадианные и циркадианные ритмы, которым отводится наибольшее значение в поддержании нормального функционирования систем организма. Их согласованность обуславливает поддержание гомеостаза и адаптацию к изменяющимся условиям среды.

Современный человек из-за условий труда и особенностей профессиональной деятельности, учёбы, повышенной занятости становится подверженным чрезмерному световому загрязнению, что может привести к десинхронизации биологических ритмов, степень проявления которой зависит от мощности и длительности светового воздействия.

Одной из наиболее чувствительных к изменению циркадных ритмов является мочевая система, главным органом которой являются почки. На сегодняшний день отмечается беспрецедентный рост распространённости заболеваний мочевыделительной системы (по данным в период с 2000 по 2017 г.). Так, число операций на почках и мочеточниках, проведённых в стационаре в течение 2018 г. составило 350908 (абсолютное число) [2]. Поэтому анализ факторов риска развития патологии мочевой системы представляется актуальной задачей.

Ранее проведена серия экспериментов по оценке изменений, вызванных искусственно созданным десинхронозом, на тканевом, системном и организменном уровнях. При оценке результатов отмечено, что степень выраженности и стойкости трансформаций зависит от интенсивности и продолжительности светового воздействия [1]. Анализ литературы показал, что ранее в научных источниках подобный вопрос не освещался. В связи с этим актуальным представляется оценка морфологических изменений ткани почек в условиях светового десинхроноза.

Цель: сравнительный анализ морфологических изменений, возникающих в ткани почек в результате воздействия различных моделей светового десинхроноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации

о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.) и одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России (протокол №4 от 06.12.2016).

Для формирования светового десинхроноза использовались следующие световые режимы: LL – круглосуточное освещение, LD –18:6 – изменение светового фотопериода, 12:10 – смещение светового ритмозадатчика и экспериментальное уменьшение суток до 22 ч.

Исследование проведено на 48 белых крысах-самцах массой тела 200–250 г, которые случайным образом были разделены на 4 равные группы. Животные 1-й подопытной группы находились под круглосуточным световым воздействием в течение 21 сут, животные 2-й и 3-й подопытных групп испытывали на себе влияние световых режимов 18:6 и 12:10 соответственно в течение такого же периода времени. Контрольная группа на протяжении всего эксперимента находилась в естественных световых условиях.

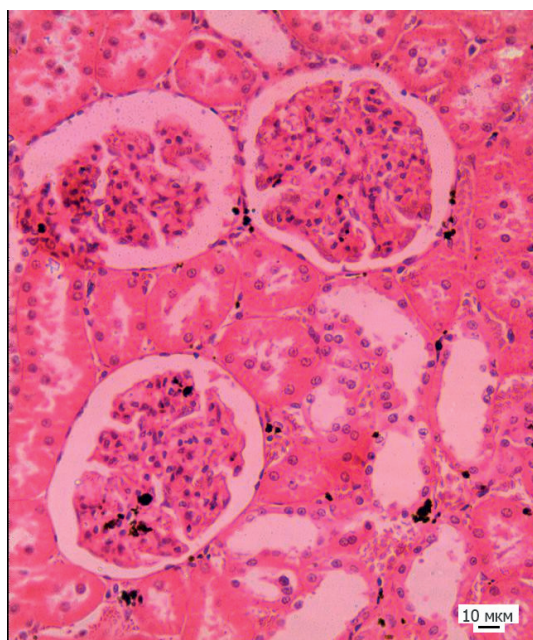
Вывод животных из эксперимента осуществлялся с использованием внутримышечной инъекции Телазола (ZoetisInc, США) в комбинации с Ксиланитом (Нита-Фарм, Россия), после чего у крыс производился забор правой почки. Фрагменты ткани почек обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации (80–100°) и заливали в парафин. С помощью микротомы готовили срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфологический и морфометрический анализ гистологических препаратов проводился с помощью медицинского микровизора проходящего света mVizo-103. Определяли размеры почечного тельца, просвет капсулы клубочка, площадь клубочковой капиллярной сети, также оценивали состояние канальцевого аппарата.

Полученные в результате микроскопического исследования результаты были обработаны с помощью пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 10» (StatSoft®, США). Значимыми считали изменения при $p < 0,05$. Для каждого исследуемого параметра вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах. Достоверность полученных значений оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

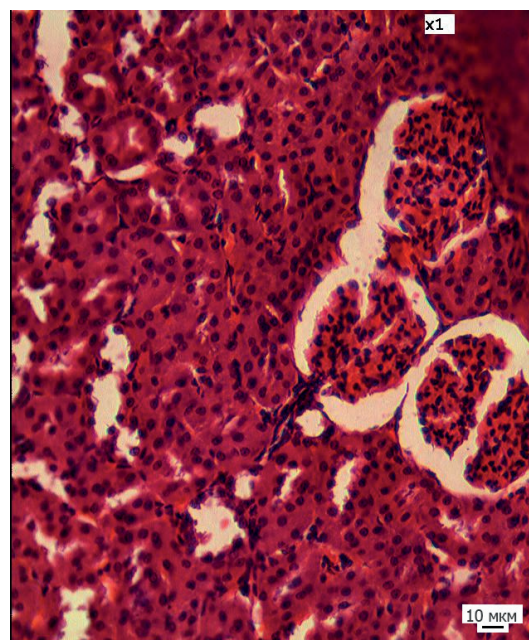
Изменения произошли во всех трёх экспериментальных группах. В ткани почек подопытных групп наблюдались патоморфологические изменения различной степени. Происходит нарушение как функциональных, так и компенсаторных механизмов. Визуально у животных 1-й подопытной группы отмечается значительная сегментация клубочков и дистрофические изменения в канальцах почек (рис. 1). Во 2-й подопытной группе происходит более выраженная сегментация клубочков и появление очагов клеточной инфильтрации (рис. 2). В канальцах регистрируются



Объект: 21 к
Файл: 82М.jpg Дата: 08.05.2017 06:33:41
Номер: ХТ0061 Оператор:
Комментарий:
Яркость: 203.3 Контрастность: -1 Резкость: 3 Оф
Насыщенность: 9 Фон : 0 Множитель: 1.00 От

Рис. 1. Кортиковое вещество почки у животных 1-й подопытной группы. Окраска гематоксилином – эозином. Об. 20

Fig. 1. Cortical substance of the kidney of the animals in the experimental group one. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 20$



Объект: 18.6 21 сут
Файл: 59М.jpg Дата: 11.07.2019 09:44:00
Номер: ХТ0061 Оператор:
Комментарий:
Яркость: 34.7 Контрастность: 2 Резкость: 12 Оф
Насыщенность: 2 Фон : 14 Множитель: 1.00 От

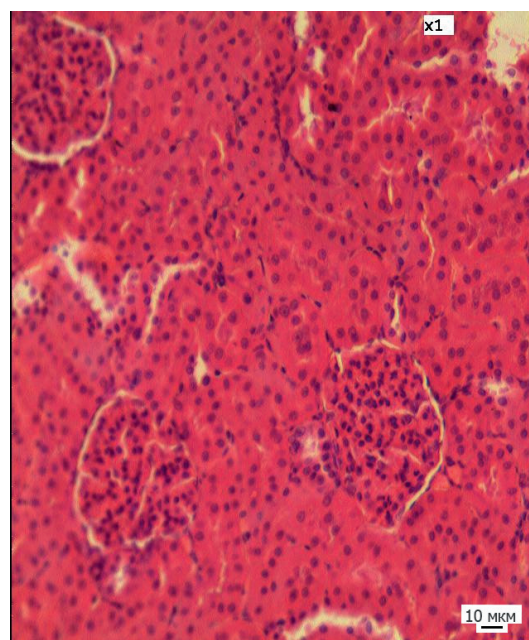
Рис. 2. Кортиковое вещество почки у животных 2-й подопытной группы. Окраска гематоксилином – эозином. Об. 20

Fig. 2. Cortical substance of the kidney of the animals in the experimental group two. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 20$

локальные признаки дистрофических и некротических изменений – исчезновение ядер и нарушение чётких границ между клетками. В ткани почек животных 3-й подопытной группы отмечаются признаки склерозирования, которые проявляются в уменьшении размеров почечного тельца (рис. 3). Чётко визуализируется нарушение канальцевого аппарата – нарастание дистрофических изменений и слущивание эпителия канальцев.

При морфометрическом анализе ткани почек животных 1-й подопытной группы (LL) было отмечено значимое увеличение размеров почечного тельца по короткой и длинной оси соответственно на 24 и 5%, капсулы Шумлянского-Боумана – на 111%. Площадь клубочковой капиллярной сети значительно снижается на 22% по сравнению с контролем (табл. 1). В юкстамедуллярных нефронах данной группы отмечается увеличение всех параметров относительно контрольных значений: диаметр почечного тельца увеличивается на 10% по короткой и на 15% по длинной оси, просвет капсулы – на 50%, площадь сосудистого клубочка – на 25% (табл. 2).

В корковых нефронах животных, которые находились при световом режиме 18:6, отмечается значимое уменьшение размеров почечного тельца – на 20% по длинной и на 24% по короткой оси, площадь капиллярного клубочка также снижается на 45%, просвет капсулы Шумлянского-Боумана значительно увеличивается относительно



Объект: 12.10 21 сутки
Файл: 73М.jpg Дата: 11.07.2019 10:27:17
Номер: ХТ0061 Оператор:
Комментарий:
Яркость: 34.7 Контрастность: 2 Резкость: 12 Оф
Насыщенность: 2 Фон : 14 Множитель: 1.00 От

Рис. 3. Кортиковое вещество почки у животных 3-й подопытной группы. Окраска гематоксилином – эозином. Об. 20

Fig. 3. Cortical substance of the kidney of the animals in the experimental group three. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 20$

контроля на 61%. Аналогичные изменения наблюдаются и в юкстамедуллярных нефронах: уменьшение диаметра почечного тельца по длинной оси составляет 24%, по короткой – 19%, площадь клубочка значимо снижается на 37, а просвет капсулы увеличивается на 60% по сравнению с контрольными значениями.

При световом режиме 12:10 у животных 3-й опытной группы регистрируется уменьшение размеров Мальпигиева тельца на 20% по длинной и на 19% по короткой оси, площади сосудистого клубочка на 44%, а также просвет капсулы Шумлянско-Боумана кортикальных нефронов на 28%. В юкстамедуллярных нефронах животных данной группы отмечается значимое уменьшение размера почечного тельца по длинной оси на 26%, по короткой – на 25% и площади клубочковой капиллярной сети на 25%.

Визуально более стойкие и серьёзные нарушения отмечены в ткани почек животных 3-й подопытной

группы. Однако на основе статистических данных установлено, что процентные изменения показателей корковых нефронов 2-й и 3-й группы относительно контроля практически не отличаются друг от друга (см. табл. 1, 2). Однако уменьшение просвета капсулы в ткани почек животных 3-й подопытной группы свидетельствует о более выраженном склерозе, в то время как во 2-й опытной группе данный показатель увеличен относительно контроля на 61%. В юкстамедуллярных нефронах животных данных подопытных групп регистрируются аналогичные изменения, за исключением размера капсулы клубочка в почках животных 3-й подопытной группы – данный показатель практически не отличается от контрольной цифры, что может говорить о менее выраженном влиянии световой десинхронизации на юкстамедуллярные нефроны в данном временном промежутке.

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования корковых нефронов в почках экспериментальных животных

Table 1. Results of the morphometric study of cortical nephrons in the kidneys of experimental animals

Показатель	Контроль (n=12)	21-е сут LL 0:24 (n=12)	21-е сут LD 18:6 (n=12)	21-е сут LD 12:10 (n=12)
Диаметр почечного тельца по длинной оси, мкм	128 (119; 137)	159 (149; 166) $p < 0,05$	103 (97; 116) $p < 0,05$	102 (100; 108) $p < 0,05$
Диаметр почечного тельца по короткой оси, мкм	117 (109; 123)	123 (116; 129) $p < 0,05$	89 (78,5; 103) $p < 0,05$	95 (94; 97,5) $p < 0,05$
Площадь сосудистого клубочка, тыс. мкм ²	9,0 (8,0; 10,0)	7,0 (4,0; 9,0) $p < 0,05$	5 (4; 5) $p < 0,05$	5 (4; 5,25) $p < 0,05$
Просвет капсулы Шумлянско-Боумана, мкм	9 (8; 11)	19 (16; 22) $p < 0,05$	14,5 (13; 18) $p < 0,05$	6,5 (4,75; 10) $p < 0,05$

Примечание: в каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Результаты морфометрического исследования юкстамедуллярных нефронов в почках экспериментальных животных

Table 2. Results of the morphometric study of juxtamedullary nephrons in the kidneys of experimental animals

Показатель	Контроль (n=12)	21-е сут LL 0:24 (n=12)	21-е сут LD 18:6 (n=12)	21-е сут LD 12:10 (n=12)
Диаметр почечного тельца по длинной оси, мкм	136 (119; 143)	157 (124; 168) $p < 0,05$	104 (90; 123,5) $p < 0,05$	101 (98,5; 106) $p < 0,05$
Диаметр почечного тельца по короткой оси, мкм	115 (97; 120)	126 (112; 136) $p < 0,05$	93,5 (80; 105,5) $p < 0,05$	98 (89; 101) $p < 0,05$
Площадь сосудистого клубочка, тыс. мкм ²	8,0 (7,0; 10,0)	10,0 (6,0; 13,0) $p < 0,05$	5 (4; 5) $p < 0,05$	6 (5; 7,5) $p < 0,05$
Просвет капсулы Шумлянско-Боумана, мкм	10 (6; 12)	15 (12; 20) $p < 0,05$	16 (14; 20) $p < 0,05$	10 (7; 11) $p > 0,05$

Примечание: в каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p по сравнению с контрольной группой.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день доказана взаимосвязь нарушения циркадианных ритмов с развитием стресс-реакции, определяющую роль в которой играют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и симпатическая часть вегетативной нервной системы, повышающие уровень стрессорных медиаторов и гормонов в ответ на действие стрессорных агентов [3, 4]. Их действие приводит к повышению системного артериального давления и чувствительности миокарда и стенок сосудов к катехоламинам, что в целом может рассматриваться как риск кардиоваскулярной патологии [5]. Выделение гормонов стресса в периферическое русло объясняет угнетение активных механизмов регуляции микрокровотока, стаз эритроцитов в капиллярной сети клубочка, а также склеротические изменения, проявляющиеся уменьшением площади сосудистого пучка в почках животных 2-й и 3-й групп и пространства между листками капсулы Шумлянско-Бомуна у животных 3-й группы.

Один из эффектов стресс-реализующих гормонов – стеноз почечных артериол [6], который является пусковым звеном активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. За счёт усиления альдостероном канальцевой реабсорбции натрия и воды происходит их задержка в организме. Этому же способствует АДГ. Увеличение воды и солей натрия в сосудистом русле приводит к выходу воды в ткани, что объясняет возникновение отёков и дистрофических изменений. В связи с этим возникает затруднение оттока жидкости, приводящее к расширению капсулы клубочка кортикальных нефронов животных 2-й группы и увеличению размера почечного тельца корковых и юкстамедуллярных нефронов животных 1-й группы.

Один из гормонов, относящихся к стресс-лимитирующей системе, – мелатонин, который является основным гормоном эпифиза и осуществляет молекулярную нейроиммуноэндокринную сигнальную координацию биологических процессов, протекающих в живом организме. Мелатонин оказывает противострессорное, антиапоптотическое и антиреконструкционное действия. Во время темновой фазы цикла чередования дня и ночи гормон достигает максимального уровня. На показатель уровня циркулирующего мелатонина физиологическое действие сна влияет в минимальном соотношении [7].

Снижение уровня инкреции мелатонина ночью говорит о ряде патологических процессов организма человека. Наблюдается зависимость: чем больше выражено нарушение биоритмов, тем более серьёзные нарушения возникают в почках. Таким образом отражаются этапы развития патологического процесса в почках. Из-за несоответствия между физиолого-поведенческими механизмами и эколого-социальными сигналами происходит активизация патофизиологических процессов, по причине которых возникает и развивается почечная патология [1]. Несмотря на то что работы последних лет

свидетельствуют о наличии в почках собственных периферических водителей ритма, многочисленными научными исследованиями, носящими преимущественно экспериментальный характер, было доказано неоспоримое влияние шишковидной железы и её гормона на функциональные особенности почек [8, 9]. Из этого следует, что мелатонин – это универсальный адаптоген эндогенного происхождения, который регулирует гомеостаз, подстраиваясь под изменяющиеся условия окружающей среды, а также влияния различных патогенных факторов на организм человека. Световое воздействие оказывает угнетающее действие на синтез мелатонина, подавляя его в любое время суток [10]. Нарушение его продукции является одной из причин, приводящей к десинхронозу, за которым следует возникновение патологий на различных уровнях, в том числе и в органах мочевой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные морфологические изменения почечной ткани свидетельствуют о негативном влиянии десинхроноза, возникающего в результате трансформации внешнего ритмозадатчика. При сравнительном анализе трёх экспериментальных световых режимов установлено, что каждая из них вызывает значимые изменения почечной ткани. Отмечено, что патоморфологические изменения встречаются как в корковых, так и в юкстамедуллярных нефронах, что говорит об активации сброса крови по шунтам в результате повышения кровяного давления. Наиболее выраженные изменения отмечают в корковом веществе почек 3-й группы. Данные изменения необратимы и приводят к развитию склерозирования клубочков, что в дальнейшем приведёт к нарушению функций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России по теме «Разработка математической модели для оценки скорости трансформации функциональных изменений в целостном организме при световом десинхронозе в необратимые морфологические изменения органов-мишеней в эксперименте» (срок выполнения – 2018–2020 гг.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – О.В. Злобина, А.Н. Иванов, И.О. Бугаева. Сбор и обработка материала – О.В. Злобина, Т.В. Милашевская, В.Ю. Серёгина. Анализ и интерпретация данных – О.В. Злобина, А.Н. Иванов, Т.В. Милашевская, В.Ю. Серёгина. Написание текста – О.В. Злобина, Т.В. Милашевская, В.Ю. Серёгина. Утверждение рукописи для публикации – А.Н. Иванов, И.О. Бугаева.

Funding source. The work was conducted under the state assignment of the V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia on the subject- "Development of a mathematical model for assessing the rate of transformation of functional changes in the whole organism under light desynchronization into irreversible morphological changes in target organs in the experiment" (implementation date: 2018–2020).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. O.V. Zlobina, A.N. Ivanov and I.O. Bugaeva created the concept and design of the study. O.V. Zlobina, T.V. Milashevskaya and V.Yu. Seryogina collected and processed the material. O.V. Zlobina, A.N. Ivanov, T.V. Milashevskaya and V.Yu. Seryogina analyzed and interpreted the data. O.V. Zlobina, T.V. Milashevskaya and V.Yu. Seryogina wrote the text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bonny O., Vinciguerra M., ML, Gumz, et al. Molecular bases of circadian rhythmicity in renal physiology and pathology // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28, № 10. P. 2421–31. doi: 10.1093/ndt/gft319
2. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., и др. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. Здравоохранение в России: стат. сб. М., 2017; с. 29.
3. Рапопорт С.И., Чибисов С.М., Благодоров М.Л. Актуальные проблемы хронобиологии и хрономедицины // *Клиническая медицина.* 2013. № 9. С. 71–73.
4. Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., Говдалюк А.Л. Эпифизарный гормон мелатонин и хроническая болезнь почек (обзор литературы и собственные исследования // *Здоровье ребенка.* 2015. № 2 (61). С. 183–188.
5. Журкин К.И., Злобина О.В., Иванов А.Н., и др. Изменения микроциркуляции и гемокоагуляции при экспериментальном световом десинхронозе // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2016. № 3 (67). С. 164–166.

6. Nair V., Komorowsky C.V., Weil E.J., et al. A molecular morphometric approach to diabetic kidney disease can link structure to function and outcome // *Kidney Int.* 2018. Vol. 93, № 2. P. 439–449. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.013
7. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2012. Т. 75, № 4. С. 44–49.
8. Mészáros K., Pruess L., Szabó A.J., et al. Development of the circadian clockwork in the kidney // *Kidney International.* 2014. № 86. P. 915–922.
9. Krishnan H.C., Lyons L.C. Synchrony and desynchrony in circadian clocks: impacts on learning and memory // *Learning and Memory.* 2015. Vol. 22. № 9. P. 426–437. doi: 10.1101/lm.038877.115
10. Tokonami N., Mordasini D., Pradervand S., et al. Local renal circadian clocks control fluid-electrolyte homeostasis and BP // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25, № 7. P. 1430–39. doi: 10.1681/ASN.2013060641

REFERENCES

1. Bonny O, Vinciguerra M, ML, Gumz, et al. Molecular bases of circadian rhythmicity in renal physiology and pathology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28(10):2421–31. doi: 10.1093/ndt/gft319
2. Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zaychenko NM, et al. Morbidity of the population in the main classes, groups and issues of the disease. Healthcare in Russia: Statistical collection. Moscow, 2017; p. 29. (In Russ).
3. Rapoport SI, Chibisov SM, Blagonravov ML. Actual problems of chronobiology and chronomedicine. *Clinical Medicine.* 2013;9:71–73. (In Russ).
4. Kaladze NN, Slobodyan EI, Govdalyuk AL. Epiphyseal hormone melatonin and chronic disease of kidneys (literature review and own research). *Child Health.* 2015;2(61):183–188.
5. Zhurkin KI, Zlobina OV, Ivanov AN, et al. Changes in microcirculation and hemocoagulation in experimental light desynchronization. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2016;3(67):164–166.

6. Nair V, Komorowsky CV, Weil EJ, et al. A molecular morphometric approach to diabetic kidney disease can link structure to function and outcome. *Kidney Int.* 2018;93(2):439–449. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.013
7. Arushanyan EB. Limitation of oxidative stress as the main reason for the universal protective properties of melatonin. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2012;75(4): 44–49. (In Russ).
8. Mészáros K, Pruess L, Szabó AJ, et al. Development of the circadian clockwork in the kidney. *Kidney International.* 2014;86:915–922.
9. Krishnan HC, Lyons LC. Synchrony and desynchrony in circadian clocks: impacts on learning and memory. *Learning and Memory.* 2015;22(9):426–437. doi: 10.1101/lm.038877.115
10. Tokonami N, Mordasini D, Pradervand S, et al. Local renal circadian clocks control fluid-electrolyte homeostasis and BP. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(7):1430–39. doi: 10.1681/ASN.2013060641

ОБ АВТОРАХ

***Милашевская Таисия Валерьевна;**

адрес: 410012, Россия, Приволжский федеральный округ,
Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4219-9110>;
eLibrary SPIN: 5288-0553;
e-mail: tayamilashevskaya@mail.ru

Злобина Ольга Вячеславовна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9506-7210>;
eLibrary SPIN: 5077-2281;
e-mail: zlobinaow@mail.ru

Иванов Алексей Николаевич, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>;
eLibrary SPIN: 3397-1840;
e-mail: lex558452@ramber.ru

Бугаева Ирина Олеговна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-2471>;
eLibrary SPIN: 2863-0576;
e-mail: bugaeva@sgmu.ru

Серёгина Валерия Юрьевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1163-2874>;
e-mail: lera.seregina@inbox.ru

AUTHOR INFO

***Taisiya V. Milashevskaya;**

address: 410012, Russia, Privolzhsky Federal District, Saratov
Region, Saratov, Kazachia Str., 112;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4219-9110>;
eLibrary SPIN: 5288-0553;
e-mail: tayamilashevskaya@mail.ru

Olga V. Zlobina, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9506-7210>;
eLibrary SPIN: 5077-2281;
e-mail: zlobinaow@mail.ru

Alexey N. Ivanov, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>;
eLibrary SPIN: 3397-1840;
e-mail: lex558452@ramber.ru

Irina O. Bugaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-2471>;
eLibrary SPIN: 2863-0576;
e-mail: bugaeva@sgmu.ru

Valeria Yu. Seryogina;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1163-2874>;
e-mail: lera.seregina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку/corresponding author