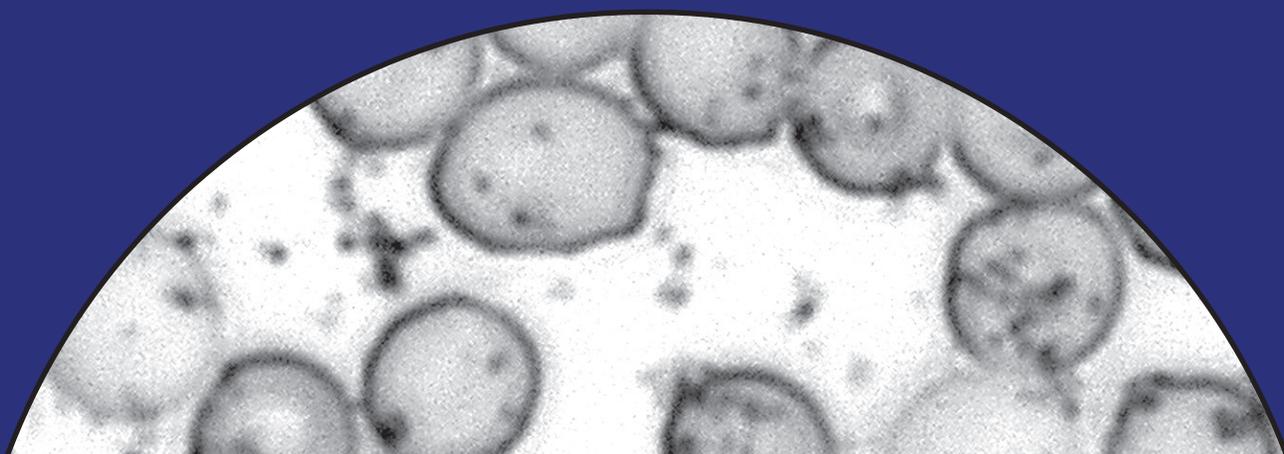


Научно-теоретический  
медицинский  
журнал

*ISSN 1026-3543*



**МОРФОЛОГИЯ**

**MORPHOLOGY**

**4**

  
ECO • VECTOR

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

**2021**

## 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. редакций

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: Я.А. Шаповалова

Корректор: Я.А. Шаповалова

Верстка: А.Г. Мальцина

Сдано в набор 27.09.2022

Подписано в печать 11.10.2022

Формат 60 × 88%. Печать офсетная. Печ. л. 6.

Усл. печ. л. 5,6. Уч.-изд. л. 3,3.

ISSN 1026-3543 (Print)

# МОРФОЛОГИЯ

Том 159 | Выпуск 4 | 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

Клочкова 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 Арташесович, д.м.н., проф. (Ереван, Армения) ORCID: 0000-0001-7787-4046

Безнусенко 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 Амбросивна, 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 Клеониковна, 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

Чельшев 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](mailto:info@eco-vector.com)

WEB: <https://eco-vector.com>

## ADVERTISE

### Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

E-mail: [adv@eco-vector.com](mailto:adv@eco-vector.com)

## EDITORIAL

### Executive editor

Viktor A. Ginzburg

E-mail: [morphology-spb-msk@eco-vector.com](mailto: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/](http://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: *Ya.A. Shapovalova*

Proofreader: *Ya.A. Shapovalova*

Layout editor: *A.G. Maltcina*

ISSN 1026-3543 (Print)

# MORPHOLOGY

Volume 159 | Issue 4 | 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. Korzhvinskiy**, 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. Udochkina**, 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

**Alexandre 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

**Vicnor 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

*А.В. Ахмадеев*

Структура, функции и геноархитектоника центрального ядра миндалины мозга ..... 137

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*П.М. Маслюков, Д.А. Аряева, А.Ф. Будник*

Возрастные изменения нейронов, содержащих нейрональную синтазу  
оксида азота, в толстой кишке крыс ..... 145

*С.В. Смелов, Е.С. Шалимов*

Закономерности прижизненных  
топографо-анатомических взаимоотношений матки и прямой кишки ..... 153

*Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев, Д.Л. Тёплый*

Морфологические проявления динамики связывания катехоламинов  
эритроцитами при активации и блокаде адренергических механизмов регуляции ..... 161

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

*Н.Н. Шевлюк, А.А. Стадников, Е.В. Блинова*

Состояние и перспективы традиционных и инновационных методов преподавания  
гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском вузе (дискуссионные аспекты) ..... 171

# CONTENTS

---

## REVIEWS

*Azat V. Akhmadeev*

Structure, function and genoarchitectonics of the brain's central amygdaloid nucleus ..... 137

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

*Petr M. Masliukov, Daria A. Aryaeva, Antonina F. Budnik*

Age-related changes in neurons containing neuronal nitric oxide synthase in the colon of rats ..... 145

*Sergey V. Smelov, Evgeny S. Shalimov*

Patterns of topographic and anatomical relations of the uterus and rectum *in vivo* ..... 153

*Evgeniya V. Kuryanova, Andrey V. Tryasuchev, David L. Teply*

Morphological manifestations of the dynamics of catecholamines binding by erythrocytes during activation and blockade of adrenergic regulatory mechanisms. .... 161

## LETTERS TO THE EDITOR

*Nikolai N. Shevlyuk, Aleksandr A. Stadnikov, Elena V. Blinova*

The state and prospects of traditional and innovative methods in the teaching of histology, cytology and embryology in a medical university (debatable aspects) ..... 171

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

## Структура, функции и геноархитектоника центрального ядра миндалины мозга

А.В. Ахмадеев

Башкирский государственный университет, Уфа, Российская Федерация

### Аннотация

В работе представлен обзор новейшей литературы, характеризующей центральное ядро (ЦЯ) миндалины в составе миндалевидного тела (*corpus amygdaloideum*), которое является важным звеном центральной вегетативной нервной сети. Оно появляется на ранних этапах эволюции конечного мозга, что предопределяет его солидный филогенетический возраст и объясняет гетероморфность, которая проявляется наличием в его составе ряда субъядер — медиального, промежуточного, латерального и латеро-капсулярного. В статье приводятся сведения об особенностях цитоархитектоники, нейронной организации субъядер и нейропептидах. Среди последних особое внимание уделено вазопрессину и окситоцину в связи с выявленным новым способом иннервации этими нейропептидами ЦЯ, имеющей по меньшей мере двойное происхождение: 1) из небольшой популяции нейронов, локализованных во внутри-амигдаллярной порции ядра терминальной полоски, 2) происходящей из гипоталамических нейросекреторных ядер. Охарактеризованы афферентные и эфферентные связи ЦЯ. Большее количество исследований определяют медиальное субъядро как центр интеграции приходящей в ЦЯ информации и основной канал её выхода из этого ядра. При этом основным пунктом, куда следуют эфферентные связи ЦЯ, являются центры ствола мозга, осуществляющие контроль кардиоваскулярных, респираторных, метаболических и двигательных функций. Представлены сведения об основных функциях, включая регуляцию различных форм социального и пищевого поведения, вовлечения в состав функциональных систем подкрепления. Приведённые результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что ЦЯ является производным стриатального подразделения латерального ганглиозного бугра, в формировании которого ведущую роль играет экспрессия генов *Dlx5* и *Lmo4*.

**Ключевые слова:** миндалевидное тело; центральное ядро миндалины; цитоархитектоника; нейронная организация; связи; функции; геноархитектоника.

### Как цитировать:

Ахмадеев А.В. Структура, функции и геноархитектоника центрального ядра миндалины мозга // Морфология. 2021. Т. 159, № 4. С. 137–144.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

# Structure, function and genoarchitectonics of the brain's central amygdaloid nucleus

Azat V. Akhmadeev

Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

## ABSTRACT

The review presents the latest literature describing the Central nucleus of the Amygdala complex of the brain (CE), which is an important link in the Central autonomic nervous network. It emerges in the early stages of the evolution of the telencephalon, which determines its solid phylogenetic age and explains its heteromorphy, which is manifested by the presence of several subnucleus: medial, intermediate, lateral, and laterocapsular. The review provides information about the cytoarchitectonics, neural organization of subnucleus, and neuropeptides. Among the latter, vasopressin and oxytocin received special attention in connection with the identified new way of the innervation of the amygdala complex, which has at least two origins: (1) arising from a small population of neurons localized in the intra-amygdalar portion of the bed nucleus of the stria terminalis and (2) originating from hypothalamic neurosecretory nuclei. The afferent and efferent connections of the CE are characterized. Several studies have defined the medial subnucleus as the center of the integration of incoming information to the CE and the main channel for its exit from the CE. Moreover, the center of the brainstem that controls cardiovascular, respiratory, metabolic, and motor functions is the main point where efferent connections of the CE follow. Information is provided about the main functions, including the regulation of social behavior, eating behavior, and functional reinforcement systems. The results of genetic studies indicate that CE is a derivative of the striatal division of the lateral ganglionic eminence, and its formation is influenced by the expressions of *Dlx5* and *Lmo4* genes.

**Keywords:** amygdala; central amygdaloid nucleus; cytoarchitectonics; neuronal organization; connections; functions; genoarchitectonic.

## To cite this article:

Akhmadeev AV. Structure, function and genoarchitectonics of the central nucleus of the brain's central amygdaloid nucleus. *Morphology*. 2021;159(4):137–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

Received: 15.02.2020

Accepted: 10.01.2021

Published: 29.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Центральное ядро миндалины (ЦЯ), получившее название в соответствии с топографией, которую оно занимает среди других структур миндалевидного тела (МТ) мозга, стало изучаться с середины прошлого столетия. Внимание исследователей к нему привлекли сообщения о наличии у него прямых связей с дорсальным ядром блуждающего нерва, которое причастно к регуляции вегетативных функций организма. В 1990-х гг. стало известно, что ЦЯ не является гомогенным образованием, а состоит из ряда субъядер, каждое из которых имеет особенности цитоархитектоники и нейронной организации. Детальный анализ структурно-функциональной организации ЦЯ начался только в XXI в., когда стали проводиться иммунохимические и электрофизиологические исследования, а в последние годы они продолжены с помощью новых генетических технологий.

**Целью** обзора является систематизация данных по структурно-функциональной организации и геноархитектонике ЦЯ, учитывающих его субъядерную организацию.

### Цитоархитектоника и нейронная организация субъядер центрального ядра

Представленные в статье данные характеризуют ЦЯ МТ грызунов (крыс и мышей). Предпочтение, отдаваемое исследователями, работающими с МТ, именно этим животным, объясняется особенностью устройства у них МТ, а именно: структурная организация МТ у грызунов очень удобна для проведения исследований, так как является развернутой. Многочисленные ядра, входящие в состав МТ, располагаются на большой площади, занимая всю базальную поверхность полушария, и имеют хорошо различимые границы. У животных, располагающихся на следующей филогенетической ступени (хищные), занятая ядрами МТ площадь уменьшается более чем в два раза. Это происходит за счёт того, что МТ оттесняется к медиальному углу полушария прогрессивно развивающимися филогенетически новыми структурами мозга. Это затрудняет анализ её цитоархитектоники. Такая трудность многократно увеличена у человека, структуры МТ и вентрального гиппокампа которого занимают небольшую по площади территорию полушария мозга на его медиобазальной поверхности [1, 2]. Структурная организация МТ у грызунов имеет единый план строения с МТ человека и всеми остальными позвоночными [3], поэтому эти лабораторные животные широко используются при проведении исследований в различных разделах нейробиологии.

В литературе субъядра ЦЯ получили названия на основе учёта их топографии, согласно которой различают медиальное, латеральное, промежуточное и латеро-капсулярное субъядро. Наиболее полная характеристика субъядер приведена в работе И.Г. Акмаева и соавт. [4].

Самой древней частью ЦЯ является его медиальное субъядро. В его составе описаны крупные нейроны, которые являются длинноаксонными редковетвистыми типа ретикулярных. Другие субъядра ЦЯ (промежуточное, латеральное и латеро-капсулярное), появляющиеся на более поздних этапах филогенеза, формируют своеобразную надстройку над медиальным. Это предопределяет особенности их структурной организации, а именно:

1) они построены из длинноаксонных густоветвистых нейронов, появление которых происходит на более поздних этапах филогенеза;

2) аксоны их нейронов, формирующие эфферентные волокна, следуют к другим частям МТ и мозга через медиальное субъядро.

Латеральное субъядро располагается в направлении к наружной стороне от медиального, ближе к латеральной поверхности полушария. По площади оно больше медиального и образовано компактно расположенными нейронами средних размеров, цитоплазма которых содержит мелкие глыбки хроматофильной субстанции. Особенно чётко оно определяется в каудальных 2/3 ЦЯ. Перикарионы нейронов имеют овальные и сферические формы тел, от которых отходит от трёх до пяти первичных дендритов, каждый из которых, в свою очередь, имеет от трёх до шести ветвей, густо покрытых шипиками.

Между медиальным и латеральным субъядрами в ростральных частях ЦЯ определяется небольшое по площади и росто-каудальной протяжённости компактное скопление нейронов, которое получило название промежуточного субъядра. Оно хорошо выделяется на фоне плотной упаковки составляющих его нейронов и более интенсивной окраски тионином цитоплазмы нейронов. Дендриты по своей характеристике сходны с таковыми в медиальной части ЦЯ, т.е. слабо разветвлены и имеют большую протяжённость. Надёжно оно выявляется в мозгу мыши после введения в латеральную гипоталамическую область трейсера флуорогольда (fluorogold), который достигает этих нейронов ЦЯ [5]. Цитохимическими маркерами нейронов промежуточного субъядра являются кальций-связывающие белки — кальбиндин и кальрентинин, а также тирозин-гидроксилаза и мет-энкефалин.

Медиальное, промежуточное и латеральное субъядра в совокупности формируют компактное скопление нейронов, которое в нейроморфологии принято называть ядром. Латеро-капсулярное субъядро, хотя и обозначается как ядро, таковым по сути не является, так как формирующие его нейроны компактного скопления не образуют. Они располагаются между латеральным субъядром ЦЯ и продольной ассоциативной связкой, разграничивающей базолатеральную группировку структур МТ и ЦЯ. Таким образом, латеро-капсулярное субъядро — это условное обозначение участка МТ между ЦЯ и латеральным базальным ядром миндалины, на территории которого происходит анализ ноцицептивных

импульсов, приходящих из спинного мозга и ствола головного мозга [6].

Латеро-капсулярное субъядро граничит с латеральным субъядром ЦЯ и со скорлупой. Хотя граница между указанными образованиями нечёткая, всё же её можно различить в препаратах, окрашенных по Нисслию благодаря меньшей плотности клеток в латеро-капсулярном субъядре. В цитоархитектонических препаратах, окрашенных крезоловым фиолетовым, хорошо улавливается разнообразие форм и размеров перикарионов нейронов. Метод Гольджи выявляет в этой части два типа нейронов, из них 99% составляют шипиковые нейроны среднего размера.

Локализация субъядер ЦЯ имеет особенности на разных rostro-каудальных уровнях МТ [4]. В переднем отделе МТ располагаются промежуточное субъядро, медиальное с дифференциацией на дорсальную и вентральную части, латеро-капсулярное ядро, подразделяющееся на дорсальную и вентральную зоны. На ростральном уровне центрального отдела МТ — латеральное, медиальное (вентральная и дорсальная части) и латеро-капсулярное субъядра. На каудальном уровне центрального отдела МТ — латеральное, медиальное и латеро-капсулярное субъядра.

### Нейромедиаторы и нейропептиды

Основным нейромедиатором в ЦЯ является гамма-аминомасляная кислота [7, 8]. В составе ЦЯ выявлены нейроны, способные синтезировать окись азота, который является газообразным нейромедиатором, оказывающим влияние на функциональную активность различных структур мозга [9]. О.А. Любашиной и соавт. в результате осуществления оригинальной серии исследований, основанной на сочетании традиционных гистохимических и современных электрофизиологических методов, получены приоритетные данные, впервые демонстрирующие модулирующее влияние ЦЯ на NO-синтезирующую активность клеток иннервируемых им кортикальных и субкортикальных областей центральной вегетативной нервной сети.

В ЦЯ выявлено большое количество разнообразных нейропептидов, которые содержатся в телах и отростках нервных клеток. Но если сведения о нейропептидах в работах прошлого столетия носили в основном констатирующий характер, то в современных исследованиях в силу расширения методических приемов их выполнения приводятся доказательства их функционального значения, рассматриваются механизмы участия в деятельности определённых функциональных систем [10].

Наибольший прогресс в наших знаниях о нейропептидах в ЦЯ произошёл в отношении вазопрессина и окситоцина. Раньше считалось, что их воздействие на нейроны осуществляется через кровь, куда они попадают из нейрогипофиза. Сегодня установлено, что и вазопрессин, и окситоцин, синтезируемые в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, доставляются

в ЦЯ аксонами нейронов указанных ядер, которые протягиваются из гипоталамической области не только к ядрам МТ, но и к ряду других структур конечного мозга [11]. Первые сведения о возможности такого транспорта нонапептидов появлялись в конце прошлого столетия на страницах журнала «Морфология» [12], но не имели прочной доказательной базы, а потому были встречены скептически. В настоящее время с помощью комплекса современных нейрогистологических методик установлено, что аксоны крупноклеточных нейросекреторных клеток достигают МТ из двух источников: внутриамигдаллярной порции ядра терминальной полоски и паравентрикулярного ядра гипоталамуса [13].

Сведения о возможности синтеза в нейронах крупноклеточных нейросекреторных ядер ряда других пептидов также проливают свет на их наличие в ЦЯ, так как они могут быть доставлены по тем же аксонам, которые приносят в ЦЯ вазопрессин и окситоцин. Так, показано, что в нейронах, синтезирующих вазопрессин, локализованы аперлин [14], галанин [15], нейроэндокринные регуляторные пептиды (NERPs) [16, 17].

### Связи субъядер центрального ядра

Большее количество холодогических исследований определяют медиальное субъядро ЦЯ как центр интеграции приходящей в ЦЯ информации и основной канал её выхода из этого ядра.

Эфферентные связи медиального субъядра ЦЯ направляются к центрам ствола головного мозга: в паравентрикулярное гипоталамическое ядро, латеральную область гипоталамуса, безымянную субстанцию и ядро заднего лимба передней спайки, центральное серое вещество среднего мозга, околоручковые ядра, ретикулярное ядро покрывки моста, дорсальное ядро блуждающего нерва и ядро терминальной полоски [18–21].

Также установлено, что проекции к ростральной латеро-вентральной части продолговатого мозга, где располагаются центры, осуществляющие контроль кардиоваскулярных, респираторных, метаболических и двигательных функций, идут от различных частей конечного мозга, но самый высокий процент нейронов, являющихся источником формирования этих проекций, является ЦЯ (77%) [22]. Описаны связи медиального субъядра ЦЯ с норадренергическим центром ствола головного мозга — голубоватым ядром (*nucleus caeruleus*) и задним ядром шва, где локализуются нейроны, синтезирующие серотонин [23], а также с периакведуктальной областью среднего мозга [24]. Совокупность этих сведений позволила образно обозначить ЦЯ как контролёр ствола мозга [25]. Приведённые сведения позволяют понять важную роль ЦЯ в регуляции вегетативных и эндокринных реакций, являющихся неотъемлемой частью любых форм поведения.

Медиальное субъядро ЦЯ получает афферентные связи из латерального субъядра ЦЯ, ядра терминальной полоски, латерального базального ядра миндалины [26].

Кроме центров ствола головного мозга, афферентные связи у медиального субъядра ЦЯ существуют с таламусом и фронтальной корой [27].

Латеральное субъядро получает афферентные связи из таламуса и неокортекса, безымянной субстанции и парабрахияльного ядра ствола мозга [28]. Афферентные волокна выходят из ЦЯ через медиальное субъядро.

### Основные функции центрального ядра

ЦЯ входит в состав функциональных систем, регулирующих разные формы социального поведения. Показано, что оно вовлечено в регуляцию вегетативных компонентов материнского агрессивного, а также полового поведения [29].

Нейроны ЦЯ входят в состав функциональной системы мозга (совместно с паравентрикулярным ядром гипоталамуса и прозрачной перегородкой), регулирующей пищевое поведение [30]. Его нарушение, проявляющееся в повышенной тяге к употреблению жирной пищи, приводит к развитию ожирения, в патогенезе которого задействована опиоидная система ЦЯ, формируемая опиоидными рецепторами типа  $\mu$ .

Нейроны ЦЯ, экспрессирующие динорфин, участвуют в регуляции реакции стресса через опиоидную систему, формируемую рецепторами типа  $\kappa$ , при этом определяется колокализация с кортикотропин-рилизинг-фактором. Афферентные пути из ЦЯ в гипоталамус, содержащие два указанных нейропептида, формируют контакты с норадренергическими нейронами. При этом показано, что если колокализованы динорфин и кортикотропин-рилизинг-фактор, формирующееся поведение на стресс у крыс характеризуется активной стратегией. Если динорфин колокализован с энкефалином, формируемое поведение на стресс характеризуется пассивной стратегией [31].

Результаты исследований, выполненных традиционными нейрофизиологическими методами (регистрация поведения, введение агонистов и антагонистов рецепторов типа  $\mu$  и  $\Delta$ ), выявили роль энкефалин-экспрессирующих нейронов ЦЯ в механизмах формирования повышенной тревожности и страха [32].

Использование современных генетических технологий для уточнения вовлечения ЦЯ в контроль состояний тревоги и страха, вероятно, из-за методических трудностей привело к противоречивым данным. Так, в экспериментах на мышах с нокаутом гена пре-проэнкефалина зарегистрировано повышение уровня тревожности, которая была выявлена по результатам поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте, в открытом поле, с использованием установки светлой — тёмной камеры и теста на принудительное плавание [33]. Реакцию нейронов ЦЯ эти авторы выявляли с помощью реакции *c-Fos*. К иным результатам привёл другой эксперимент, в котором экспрессия гена энкефалина блокировалась РНК-интерференцией (рибонуклеиновая кислота) с помощью *ShRNA* (small

*hairpin RNA* — малые РНК, образующие шпильки [34]). В этом эксперименте исследователи отметили анксиолитический эффект. Авторы пришли к выводу, что вопрос об участии энкефалин-экспрессирующих нейронов ЦЯ в формировании тревожности и страха требует продолжения исследований.

Установлено, что ЦЯ вовлечено в процессы подкрепления и вознаграждения [35]. Показано, что острая доза этанола повышает *c-Fos*: иммунореактивность энкефалин-экспрессирующих нейронов и высокие уровни энкефалина в ЦЯ рассматриваются как предикторы предрасположенности к развитию алкоголизма [36].

По мнению ряда авторов, ЦЯ МТ является удобным объектом для исследования механизмов развития хронического алкоголизма, так как представляет собой такой центр мозга, который вовлекается в реализацию стресс-реакций, при этом формируемые нейробиохимические сдвиги в его пептидергической и катехоламиноергической системах свидетельствуют о развитии аддиктивных расстройств. При этом показано, что энкефалин играет определённую роль на ранних стадиях аддиктивного цикла и в инициации зависимости, а кортикотропин-рилизинг-фактор — в рецидивах [37].

### Геноархитектоника

Внедрение генетических технологий в морфологию позволяет получить новые данные по её малоизученному разделу — филогенезу (путём проведения сравнительных исследований у различных представителей животного мира) и онтогенезу мозга (изучением с помощью регистрации экспрессии генов, транскрипционных факторов или сигнальных молекул ранних этапов эмбриогенеза).

Главной линией генетических исследований конечного мозга является решение вопроса об источниках формирования структур мозга, а именно: являются ли они производными паллиума (плаща, покрывающего поверхность мозга) или субпаллиума. Показано, что экспрессия генов *Dlx-2* и *Nkx-2.1* происходит в субпаллиуме, в то время как *Pax-6*, *Tbr-1* и *Emx-1* — в паллиуме. Обнаружение экспрессии этих генов в структурах мозга позволяет обнаружить, производными паллиума или субпаллиума они являются.

Основательной работой, в которой проведён анализ накопленных на сегодняшний день сведений литературы по геноархитектонике СЕ, является обзорная статья М. García-López и соавт. [38]. В ней проведён анализ ключевых регуляторных генов, экспрессия которых происходит в субпаллиуме и паллиуме (*Dlx5*, *Nkx2.1*, *Lhx6*, *Lhx7/8*, *Lhx9*, *Shh*, *Gbx1*) мозга мыши на разных сроках эмбриогенеза и до 7-го дня постнатального периода. Параллельно иммуногистохимически выявлялись кальбиндин, холин-ацетилтрансфераза, нейропептид Y и соматостатин.

Полученные результаты показали, что ЦЯ формируется из субпаллиальных источников, а именно из стриатального и паллиального отделов латерального ганглиозного

возвышения, в котором происходит экспрессия таких генов, как *Dlx1/2/5*. Своеобразным маркером ЦЯ является ген *Dlx5*. Кроме того, в ЦЯ и других производных стриатального подразделения субпаллиума определяется экспрессия гена *Lmo4* из группы LIM-генов.

Нейрогенез медиального субъядра ЦЯ происходит с участием медиального ганглиозного возвышения и осуществляется путём миграции нейронов из его участка, получившего название передней педункулярной области. При этом показано, что мигрирующие нейроны дают положительную реакцию на соматостатин [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлены сведения об основных функциях ЦЯ, включая регуляцию различных форм социального и пищевого поведения, вовлечения в состав функциональных систем подкрепления. Результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что ЦЯ является производным стриатального подразделения латерального ганглиозного бугра, в формировании которого ведущую роль играет экспрессия генов *Dlx5* и *Lmo4*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amunts K., Kedo O., Kindler M., et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps // *Anat Embryol (Berl)*. 2005. Vol. 210, N 5–6. P. 343–352. doi: 10.1007/s00429-005-0025-5
- Bzdok D., Laird A.R., Zilles K., et al. An investigation of the structural, connective, and functional subspecialization in the human amygdala // *Hum Brain Mapp*. 2013. Vol. 34, N 12. P. 3247–3266. doi: 10.1002/hbm.22138
- Heimer L., Van Hoesen G.W., Trimble M., Zahm D.S. Anatomy of neuropsychiatry: the new anatomy of the basal forebrain and its implications for neuropsychiatric illness. Amsterdam: Boston Academic Press/Elsevier, 2008. 207 p.
- Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б., Шарипова Л.А. Центральное ядро миндалевидного тела мозга: цитоархитектоника, нейронная организация и связи // *Морфология*. 2003. Т. 123, № 5. С. 515–520.
- Barbier M., Fellmann D., Risold P.Y. Characterization of McDonald's intermediate part of the Central nucleus of the amygdala in the rat // *J Comp Neurol*. 2018. Vol. 526, N 14. P. 2165–2186. doi: 10.1002/cne.24470
- Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms // *Handb Exp Pharmacol*. 2015. Vol. 227. P. 261–284. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2\_13
- Babaev O., Piletti Chatain C., Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry // *Exp Mol Med*. 2018. Vol. 50, N 4. P. 1–16. doi: 10.1038/s12276-018-0063-8
- Cai H., Haubensak W., Anthony T.E., Anderson D.J. Central amygdala PKC- $\delta$ (+) neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals // *Nat Neurosci*. 2014. Vol. 17, N 9. P. 1240–1248. doi: 10.1038/nn.3767
- Любашина О.А., Дорофеева А.А., Плужниченко Е.Б., Пантелеев С.С. Локализация нейронов центрального ядра миндалевидного тела, проецирующихся на область паравентрикулярного ядра гипоталамуса // *Морфология*. 2008. Т. 134, № 6. С. 73–75.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

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

**Competing interests.** The author declares that he has no competing interests.

**Author contribution.** The author confirms the compliance of his authorship, according to international ICMJE criteria (the author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

10. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Центральное ядро миндалевидного комплекса мозга: структура, нейрохимия, связи и функции // *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51, № 3. С. 69–86. doi: 10.31857/S0301179820030030

11. Knobloch H.S., Charlet A., Hoffmann L.C., et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response // *Neuron*. 2012. Vol. 73, N 3. P. 553–566. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.030

12. Kalimullina L.B., Akhmadeev A.V., Nagaeva D.V. Electron microscopic characteristics of the dorsomedial nucleus of the amygdaloid body of the brain // *Neurosci Behav Physiol*. 2000. Vol. 30, N 5. P. 503–508. doi: 10.1007/BF02462606

13. Hernández-Pérez O.R., Crespo-Ramírez M., Cuza-Ferrer Y., et al. Differential activation of arginine-vasopressin receptor subtypes in the amygdaloid modulation of anxiety in the rat by arginine-vasopressin // *Psychopharmacology (Berl)*. 2018. Vol. 235, N 4. P. 1015–1027. doi: 10.1007/s00213-017-4817-0

14. De Mota N., Reaux-Le Goazigo A., El Messari S., et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. Vol. 101, N 28. P. 10464–10469. doi: 10.1073/pnas.0403518101

15. Landry M., Vila-Porcile E., Hökfelt T., Calas A. Differential routing of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons // *Eur J Neurosci*. 2003. Vol. 17, N 11. P. 579–589. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02472.x

16. Fujihara H., Sasaki K., Mishiro-Sato E., et al. Molecular characterization and biological function of neuroendocrine regulatory peptide-3 in the rat // *Endocrinology*. 2012. Vol. 153, N 3. P. 1377–1386. doi: 10.1210/en.2011-1539

17. Yamaguchi H., Sasaki K., Satomi Y., et al. Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 // *J Biol Chem*. 2007. Vol. 282, N 36. P. 26354–26360. doi: 10.1074/jbc.M701665200

18. Bourgeois L., Gauriau C, Bernard JF. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat // *Eur J Neurosci*. 2001. Vol. 14, N 2. P. 229–255. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01640.x
19. Huber D., Veinante P., Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala // *Science*. 2005. Vol. 308, N 5719. P. 245–248. doi: 10.1126/science.1105636
20. Janak P.H., Tye K.M. From circuits to behaviour in the amygdala // *Nature*. 2015. Vol. 517, N 7534. P. 284–292. doi: 10.1038/nature14188
21. Parsons R.G., Ressler K.J. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders // *Nat Neurosci*. 2013. Vol. 16, N 2. P. 146–153. doi: 10.1038/nn.3296
22. Bowman B.R., Kumar N.N., Hassan S.F., et al. Brain sources of inhibitory input to the rat rostral ventrolateral medulla // *J Comp Neurol*. 2013. Vol. 521, N 1. P. 213–232. doi: 10.1002/cne.23175
23. Retson T.A., Van Bockstaele E.J. Coordinate regulation of noradrenergic and serotonergic brain regions by amygdala neurons // *J Chem Neuroanat*. 2013. Vol. 52. P. 9–19. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.04.003
24. Chen Y.L., Li A.H., Yeh T.H., et al. Nocistatin and nociceptin exert opposite effects on the excitability of central amygdala nucleus-periaqueductal gray projection neurons // *Mol Cell Neurosci*. 2009. Vol. 40, N 1. P. 76–88. doi: 10.1016/j.mcn.2008.09.003
25. Cardinal R.N., Parkinson J.A., Hall J., Everitt B.J. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex // *Neurosci Biobehav Rev*. 2002. Vol. 26, N 3. P. 321–352. doi: 10.1016/s0149-7634(02)00007-6
26. Gilpin N.W., Herman M.A., Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders // *Biol Psychiatry*. 2015. Vol. 77, N 10. P. 859–869. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.008
27. Bienkowski M.S., Rinaman L. Common and distinct neural inputs to the medial central nucleus of the amygdala and anterior ventrolateral bed nucleus of stria terminalis in rats // *Brain Struct Funct*. 2013. Vol. 218, N 1. P. 187–208. doi: 10.1007/s00429-012-0393-6
28. Li J.N., Sheets P.L. Spared nerve injury differentially alters parabrachial monosynaptic excitatory inputs to molecularly specific neurons in distinct subregions of the central amygdala // *Pain*. 2020. Vol. 161, N 1. P. 166–176. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001691
29. Wójciak P., Remlinger-Molenda A., Rybakowski J. Rola oksytocyny i wazopresyny w czynności ośrodkowego układu nerwowego i w zaburzeniach psychicznych // *Psychiatr Pol*. 2012. Vol. 46, N 6. P. 1043–1052.
30. Parker K.E., Johns H.W., Floros T.G., Will M.J. Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24-h food deprivation, but not following intra-accumbens opioid administration // *Behav Brain Res*. 2014. Vol. 260. P. 131–138. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.014
31. Reyes B.A.S., Zhang X.Y., Dufourt E.C., et al. Neurochemically distinct circuitry regulates locus coeruleus activity during female social stress depending on coping style // *Brain Struct Funct*. 2019. Vol. 224, N 4. P. 1429–1446. doi: 10.1007/s00429-019-01837-5
32. Paretkar T., Dimitrov E. Activation of enkephalinergeric (Enk) interneurons in the central amygdala (CeA) buffers the behavioral effects of persistent pain // *Neurobiol Dis*. 2019. Vol. 124. P. 364–372. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.005
33. Kung J.C., Chen T.C., Shyu B.C., et al. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder // *J Biomed Sci*. 2010. Vol. 17, N 1. P. 29. doi: 10.1186/1423-0127-17-29
34. Poulin J.F., Bérubé P., Laforest S., Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety // *Eur J Neurosci*. 2013. Vol. 37, N 8. P. 1357–1367. doi: 10.1111/ejn.12134
35. Tseng A., Nguyen K., Hamid A., et al. The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward // *Neuropharmacology*. 2013. Vol. 73. P. 290–300. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.001
36. Karatayev O., Barson J.R., Carr A.J., et al. Predictors of ethanol consumption in adult Sprague-Dawley rats: relation to hypothalamic peptides that stimulate ethanol intake // *Alcohol*. 2010. Vol. 44, N 4. P. 323–334. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.05.002
37. Retson T.A., Hoek J.B., Sterling R.C., Van Bockstaele E.J. Amygdala neuronal plasticity and the interactions of alcohol, sex, and stress // *Brain Struct Funct*. 2015. Vol. 220, N 6. P. 3211–3232. doi: 10.1007/s00429-014-0851-4
38. García-López M., Abellán A., Legaz I., et al. Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development // *J Comp Neurol*. 2008. Vol. 506, N 1. P. 46–74. doi: 10.1002/cne.21524
39. Marin O., Anderson S.A., Rubenstein J.L. Origin and molecular specification of striatal interneurons // *J Neurosci*. 2000. Vol. 20, N 16. P. 6063–6076. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06063.2000

## REFERENCES

1. Amunts K, Kedo O, Kindler M, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;210(5-6):343–352. doi: 10.1007/s00429-005-0025-5
2. Bzdok D, Laird AR, Zilles K, et al. An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(12):3247–3266. doi: 10.1002/hbm.22138
3. Heimer L, Van Hoesen GW, Trimble M, Zahm DS. *Anatomy of neuropsychiatry: the new anatomy of the basal forebrain and its implications for neuropsychiatric illness*. Amsterdam: Boston Academic Press/Elsevier; 2008. 207 p.
4. Akmaev IG, Kalimullina LB, Sharipova LA. Central Nucleus of Brains Amygdala: cytoarchitectonic, neuron organization et connections. *Morphology*. 2003;123(5):515–520. (In Russ).
5. Barbier M, Fellmann D, Risold PY. Characterization of McDonald's intermediate part of the Central nucleus of the amygdala in the rat. *J Comp Neurol*. 2018;526(14):2165–2186. doi: 10.1002/cne.24470
6. Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:261–284. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2\_13
7. Babaev O, Piletti Chatain C, Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):1–16. doi: 10.1038/s12276-018-0063-8
8. Cai H, Haubensak W, Anthony TE, Anderson DJ. Central amygdala PKC- $\delta$ (+) neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals. *Nat Neurosci*. 2014;17(9):1240–1248. doi: 10.1038/nn.3767
9. Lubashina OA, Dorofeeva AA, Pluzhnikchenko EB, Panteleev SS. Localization of neurons of the Central nucleus of the amygdala, projected on the area of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Morphology*. 2008;134(6):73–75. (In Russ).

10. Akhmadeev AV, Kalimullina LB. Central nucleus of Brains Amygdala: structure, neurochemistry, connections and functions. *Advances in the Physiological Sciences*. 2020;51(3):69–86. (In Russ). doi: 10.31857/S0301179820030030
11. Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*. 2012;73(3):553–566. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.030
12. Kalimullina LB, Akhmadeev AV, Nagaeva DV. Electron microscopic characteristics of the dorsomedial nucleus of the amygdaloid body of the brain. *Neurosci Behav Physiol*. 2000;30(5):503–508. doi: 10.1007/BF02462606
13. Hernández-Pérez OR, Crespo-Ramírez M, Cuza-Ferrer Y, et al. Differential activation of arginine-vasopressin receptor subtypes in the amygdaloid modulation of anxiety in the rat by arginine-vasopressin. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(4):1015–1027. doi: 10.1007/s00213-017-4817-0
14. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10464–10469. doi: 10.1073/pnas.0403518101
15. Landry M, Vila-Porcile E, Hökfelt T, Calas A. Differential routing of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons. *Eur J Neurosci*. 2003;17(11):579–589. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02472.x
16. Fujihara H, Sasaki K, Mishiro-Sato E, et al. Molecular characterization and biological function of neuroendocrine regulatory peptide-3 in the rat. *Endocrinology*. 2012;153(3):1377–1386. doi: 10.1210/en.2011-1539
17. Yamaguchi H, Sasaki K, Satomi Y, et al. Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2. *J Biol Chem*. 2007;282(36):26354–26360. doi: 10.1074/jbc.M701665200
18. Bourgeois L, Gauriau C, Bernard JF. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat. *Eur J Neurosci*. 2001;14(2):229–255. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01640.x
19. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*. 2005;308(5719):245–248. doi: 10.1126/science.1105636
20. Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*. 2015;517(7534):284–292. doi: 10.1038/nature14188
21. Parsons RG, Ressler KJ. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci*. 2013;16(2):146–153. doi: 10.1038/nn.3296
22. Bowman BR, Kumar NN, Hassan SF, et al. Brain sources of inhibitory input to the rat rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol*. 2013;521(1):213–232. doi: 10.1002/cne.23175
23. Retson TA, Van Bockstaele EJ. Coordinate regulation of noradrenergic and serotonergic brain regions by amygdalar neurons. *J Chem Neuroanat*. 2013;52:9–19. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.04.003
24. Chen YL, Li AH, Yeh TH, et al. Nocistatin and nociceptin exert opposite effects on the excitability of central amygdala nucleus-periaqueductal gray projection neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2009;40(1):76–88. doi: 10.1016/j.mcn.2008.09.003
25. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(3):321–352. doi: 10.1016/s0149-7634(02)00007-6
26. Gilpin NW, Herman MA, Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biol Psychiatry*. 2015;77(10):859–869. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.008
27. Bienkowski MS, Rinaman L. Common and distinct neural inputs to the medial central nucleus of the amygdala and anterior ventrolateral bed nucleus of stria terminalis in rats. *Brain Struct Funct*. 2013;218(1):187–208. doi: 10.1007/s00429-012-0393-6
28. Li JN, Sheets PL. Spared nerve injury differentially alters parabrachial monosynaptic excitatory inputs to molecularly specific neurons in distinct subregions of the central amygdala. *Pain*. 2020;161(1):166–176. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001691
29. Wójcicki P, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. Rola oksytocyny i wazopresyny w czynności ośrodkowego układu nerwowego i w zaburzeniach psychicznych. *Psychiatr Pol*. 2012;46(6):1043–1052.
30. Parker KE, Johns HW, Floros TG, Will MJ. Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24-h food deprivation, but not following intra-accumbens opioid administration. *Behav Brain Res*. 2014;260:131–138. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.014
31. Reyes BAS, Zhang XY, Dufourt EC, et al. Neurochemically distinct circuitry regulates locus coeruleus activity during female social stress depending on coping style. *Brain Struct Funct*. 2019;224(4):1429–1446. doi: 10.1007/s00429-019-01837-5
32. Paretkar T, Dimitrov E. Activation of enkephalinergic (Enk) interneurons in the central amygdala (CeA) buffers the behavioral effects of persistent pain. *Neurobiol Dis*. 2019;124:364–372. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.005
33. Kung JC, Chen TC, Shyu BC, et al. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):29. doi: 10.1186/1423-0127-17-29
34. Poulin JF, Bérubé P, Laforest S, Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety. *Eur J Neurosci*. 2013;37(8):1357–1367. doi: 10.1111/ejn.12134
35. Tseng A, Nguyen K, Hamid A, et al. The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward. *Neuropharmacology*. 2013;73:290–300. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.001
36. Karatayev O, Barson JR, Carr AJ, et al. Predictors of ethanol consumption in adult Sprague-Dawley rats: relation to hypothalamic peptides that stimulate ethanol intake. *Alcohol*. 2010;44(4):323–334. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.05.002
37. Retson TA, Hoek JB, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Amygdalar neuronal plasticity and the interactions of alcohol, sex, and stress. *Brain Struct Funct*. 2015;220(6):3211–3232. doi: 10.1007/s00429-014-0851-4
38. García-López M, Abellán A, Legaz I, et al. Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development. *J Comp Neurol*. 2008;506(1):46–74. doi: 10.1002/cne.21524
39. Marin O, Anderson SA, Rubenstein JL. Origin and molecular specification of striatal interneurons. *J Neurosci*. 2000;20(16):6063–6076. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06063.2000

## ОБ АВТОРЕ

**Ахмадеев Азат Валерьевич**, д.м.н., доцент;  
адрес: 450000, Россия, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 8а, кв. 9;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7638>;  
elibrary SPIN: 8091-7392; e-mail: mpha@ufanet.ru

## AUTHOR INFO

**Azat V. Akhmadeev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;  
address: 8a, apt. 9, Karl Marx St., Ufa, 450000, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7638>;  
elibrary SPIN: 8091-7392; e-mail: mpha@ufanet.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110832>

# Возрастные изменения нейронов, содержащих нейрональную синтазу оксида азота, в толстой кишке крыс

П.М. Маслюков<sup>1, 2</sup>, Д.А. Аряева<sup>1</sup>, А.Ф. Будник<sup>3</sup><sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация;<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация;<sup>3</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Плотность терминальных нервных ветвлений в круговом слое мышечной оболочки кишечника крыс возрастает в первые 10 сут жизни, однако возрастные особенности экспрессии нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в метасимпатических интрамуральных узлах толстой кишки остаются неясными.

**Цель** исследования — выявить локализацию, процентное содержание и морфометрические характеристики нейронов, иммунореактивных (ИР) к nNOS, в интрамуральных узлах межмышечного (МС) и подслизистого сплетения (ПС) толстой кишки крыс различных возрастных групп.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на крысах линии Wistar в возрасте 1, 10, 20, 30, 60 сут и 2 лет с использованием иммуногистохимических методов.

**Результаты.** nNOS-ИР нейроны обнаруживаются в толстой кишке уже с момента рождения и на протяжении остальных изучаемых возрастных периодов. В интрамуральных узлах МС толстой кишки наибольшее относительное содержание nNOS-ИР нейронов выявляется у новорожденной крысы и в онтогенезе уменьшается к 60-м суткам, далее не изменяясь вплоть до старости. В узлах ПС nNOS-ИР нейроны также в наибольшем количестве выявляются у новорожденных, в последующие 20 сут процентное содержание значительно уменьшается. nNOS-ИР нейроны не выявляются у 30-суточных и двухмесячных животных, но опять появляются у старых крыс в большом количестве. Средняя площадь сечения nNOS-ИР нейронов увеличивалась в МС толстой кишки в онтогенезе с момента рождения в течение первых двух месяцев жизни. В ПС средний размер nNOS-ИР клеток возрастал на протяжении 30 сут и был значимо больше у старых крыс по сравнению с другими возрастными группами.

**Выводы.** В постнатальном онтогенезе по мере взросления молодых крыс происходит уменьшение относительного содержания nNOS нейронов в интрамуральных узлах толстой кишки с последующим его нарастанием у старых животных.

**Ключевые слова:** крысы; нейрональная синтаза оксида азота; интрамуральные узлы; толстая кишка; онтогенез.

## Как цитировать:

Маслюков П.М., Аряева Д.А., Будник А.Ф. Возрастные изменения нейронов, содержащих нейрональную синтазу оксида азота, толстой кишки крыс // Морфология. 2021. Т. 159, № 4. С. 145–152. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110832>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110832>

# Age-related changes in neurons containing neuronal nitric oxide synthase in the colon of rats

Petr M. Masliukov<sup>1, 2</sup>, Daria A. Aryaeva<sup>1</sup>, Antonina F. Budnik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup> Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The density of both terminals in the circular muscle of the intestine increases sharply in the first 10 days of life. However, the age-related aspects of neuronal NO synthase (nNOS) expression in metasympathetic intramural enteric ganglia remain unclear.

**AIM:** To identify the localization, percentage, and morphometric characteristics of nNOS-immunoreactive (IR) neurons in the intramural ganglia of the myenteric plexus (MP) and submucous plexus (SP) of the large intestine of rats of different age groups.

**MATERIAL AND METHODS:** The study examined Wistar rats aged 1, 10, 20, 30, and 60 days and 2 years using immunohistochemical methods.

**RESULTS:** nNOS-IR neurons were found in the large intestine at birth and during the remaining periods. In the intramural ganglia of the MP, the largest percentage of nNOS-IR neurons was detected in newborn rats and decreased in ontogenesis up to 60 days of life and did not change until senescence. In the SP, nNOS-IR neurons were abundant in newborns, the percentage decreased significantly by day 20, and they were not detected in days 30 and 60, but again appeared in large numbers in older rats. The average cross-sectional area of nNOS-IR neurons increased in the MP from birth during the first 2 months of life. In the SP, the average size of nNOS-IR cells increased in the first 30 days of life and became significantly larger in old rats than in rats of other ages.

**CONCLUSIONS:** The expression of nNOS in intramural nodes' neurons in the large intestine decreased in early postnatal ontogenesis and subsequently increased in aged rats.

**Keywords:** rats; neuronal NO synthase; nNOS; intramural ganglia; large intestine; ontogenesis.

## To cite this article:

Masliukov PM, Aryaeva DA, Budnik AF. Age-related changes in neurons containing neuronal nitric oxide synthase in rat colon. *Morphology*. 2021;159(4):145–152. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110832>

Received: 15.02.2022

Accepted: 05.05.2021

Published: 29.09.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

В зрелой энтеральной метасимпатической нервной системе холинергические (экспрессирующие фермент синтеза ацетилхолина холинацетилтрансферазу — ХАТ) и NO-ергические (экспрессирующие нейрональную синтазу оксида азота — nNOS) нейроны обычно характеризуются как отдельные популяции нейронов [1–3]. У взрослой мыши в межмышечном сплетении (МС) толстой кишки лишь 4% нейронов солокализуют nNOS и ХАТ [4]. Холинергические нейроны являются возбуждающими и функционируют как двигательные, интернейроны и сенсорные нейроны, тогда как NO-ергические нейроны могут быть тормозящими двигательными нейронами или интернейронами. У млекопитающих орально проецирующиеся нейроны в основном являются холинергическими, анальго — NOS-ергическими [5–7].

Ранее было показано, что в метасимпатических интрамуральных узлах кишки мыши и человека NOS-иммунореактивные (ИР) нейроны в эмбриогенезе созревают раньше, чем холинергические [8, 9]. У мышей NOS-содержащие нервные волокна присутствуют в круговом слое мышечной оболочки за 2 дня до рождения, но холинергические нервные терминалы относительно редки в толстой кишке при рождении. Плотность как NOS-, так и ХАТ-терминалов в круговом мышечном слое кишечника резко возрастает в первые 10 сут жизни [10]. Тем не менее возрастные аспекты экспрессии nNOS в метасимпатических интрамуральных узлах толстой кишки остаются неясными.

Целью настоящей работы явилось определение локализации и изучение морфометрических характеристик nNOS-позитивных нейронов в узлах поперечной ободочной кишки крыс разного возраста от момента рождения до старости при помощи иммуногистохимических методов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на новорождённых, 10-, 20-, 30-, 60-суточных, двухлетних крысах (по 5 в каждой возрастной группе). Исследование проводилось с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 775 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). На проведение исследования получено разрешение этического комитета Ярославского государственного медицинского университета (№ 29 от 21.02.2019 г.).

После введения летальной дозы уретана (3 г/кг внутривенно) животных перфузировали транскардиально раствором стандартного фосфатно-солевого буфера (PBS; 0,01 М, pH 7,4) (Биолот, Россия), затем 4% раствором параформальдегида (Sigma, США) на PBS. После перфузии участок поперечной ободочной кишки длиной 0,5 см извлекали и помещали в ту же фиксирующую смесь, в которой производили перфузию, на 1–2 ч.

Серии срезов толщиной 12 мкм изготавливали на криостате-микротоме Shandon Finesse (ThermoScientific, Великобритания).

Для выявления нейронов, содержащих nNOS, проводилась двойная иммунофлуоресцентная реакция. С этой целью использовались первичные антитела кролика (Abcam, кат. № ab15323, США, разведение 1 : 300). Для расчёта процента иммунопозитивных нейронов, кроме метки к nNOS, производилось иммуномечение всей нейронной популяции при помощи антител от морской свинки к протеиновому генному продукту 9,5 (PGP9.5, Abcam, кат. № ab10410, США, разведение 1 : 200). Срезы инкубировались с первичными антителами в течение 24 ч при комнатной температуре. После кратковременной промывки далее срезы инкубировались со вторичными антителами в течение 2 ч. Применялись вторичные антитела фирмы Jackson ImmunoResearch, специально разработанные для флуоресцентного двойного мечения, имеющие индекс ML (Multiple Labeling), у которых в спецификациях производителя указывалось, что данные антитела обладают минимальной кросс-реактивностью к другим видам животных, в том числе к морской свинке и кролику соответственно. В данном исследовании нами использовались вторичные антитела осла против кролика, конъюгированные с флуорохромом — индокарбоданином (Cy3, № 711-165-152, Jackson, США, разведение 1 : 100), дающим красную флуоресценцию, и осла против морской свинки (кат. № 706-095-148), конъюгированные с флуорохромом флуоресцеин-изотиоцианатом (FITC, № 706-095-148, Jackson ImmunoResearch, США, разведение 1 : 100), дающим зелёную флуоресценцию. Далее срезы отмывали в PBS и заключали в среду для иммунофлуоресценции (VectaShield, Vector Laboratories, США).

Анализ препаратов проводили на флуоресцентном микроскопе Olympus BX43 (Япония) с соответствующим набором светофильтров и охлаждаемой цифровой CCD-камерой Tucsen TCC 6.1ICE с программным обеспечением ISCapture 3.6 (Китай). Для анализа размеров и процентного соотношения иммунопозитивных нейронов на цифровых изображениях гистологических препаратов использовали программу ImageJ (NIH, США). Долю иммунопозитивных нейронов определяли как их отношение к общему числу нейронов, которое принимали за 100%. Анализу подлежали нервные клетки, срез которых прошёл через ядро с ядрышком. Для определения площади сечения нейронов в случайном порядке брали 100 нейронов, иммунопозитивных к каждому из исследованных маркеров в каждой возрастной группе.

Математическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Sigma Plot (StatSoft, США). Все величины представлены как средняя арифметическая  $\pm$  ошибка средней ( $M \pm m$ ). Значимость различий средних величин определяли по методикам ANOVA, критериям Уилкоксона и Манна–Уитни. Значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования свидетельствуют, что nNOS-ИР нейроны обнаруживались в толстой кишке в интрамуральных узлах МС (рис. 1) и подслизистого сплетения (ПС) у новорождённых и более взрослых крыс, включая старых.

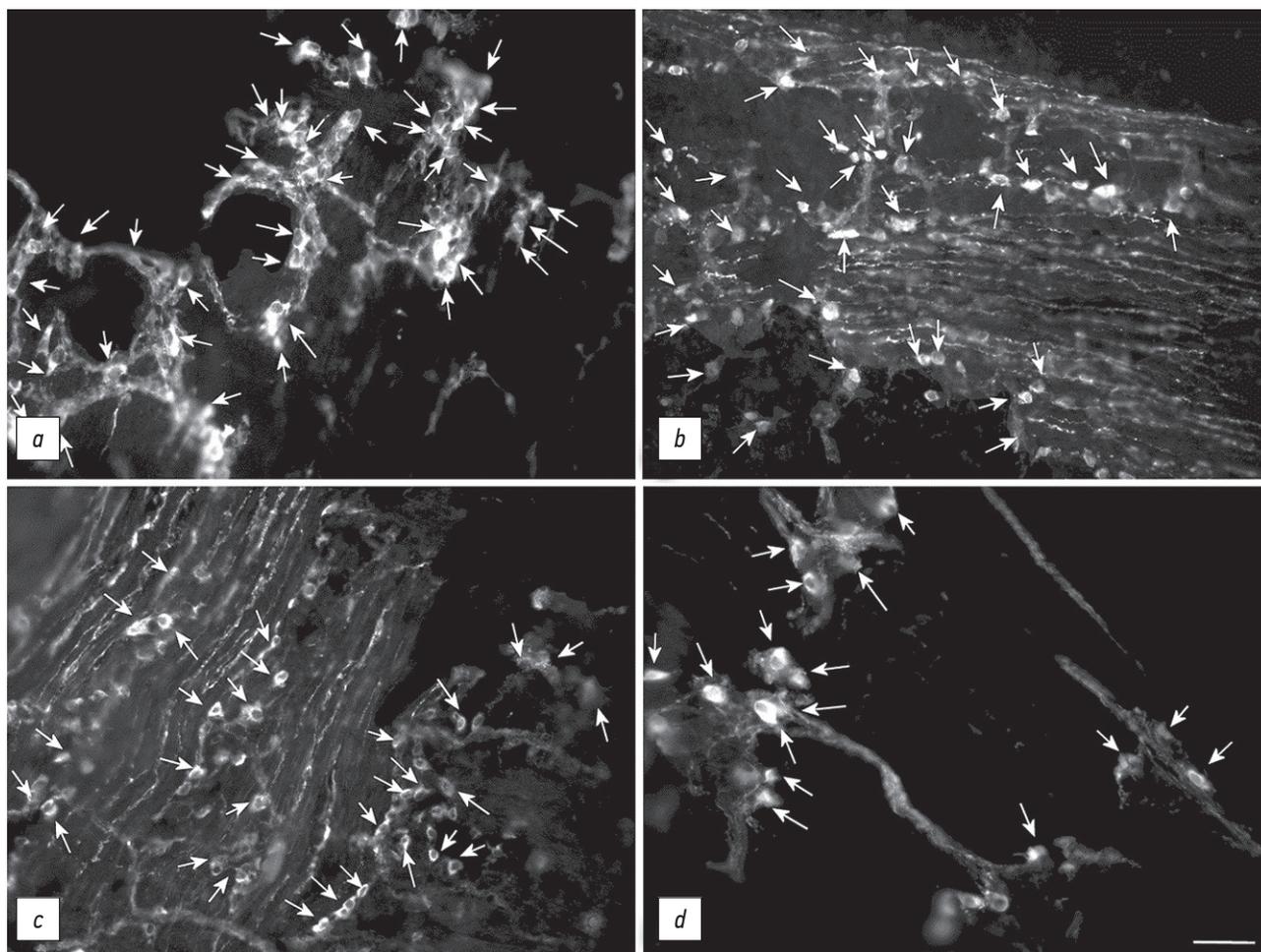
В интрамуральных узлах МС у новорождённой крысы процент nNOS-ИР нейронов был наибольшим, уменьшался (в 3,1 раза) к 60-м суткам ( $p < 0,001$ ) и сохранялся у старых крыс неизменным (таблица). В узлах ПС nNOS-ИР нейроны также в наибольшем количестве выявлялись у новорождённых, в последующие 20 сут процент уменьшался более чем в 10 раз. У 30-суточных и двухмесячных животных nNOS-ИР нейроны не выявлялись, но опять появлялись у старых крыс в большом количестве.

Средняя площадь сечения nNOS-ИР нейронов увеличивалась в МС толстой кишки в онтогенезе с момента

рождения в течение первых двух месяцев жизни (рис. 2). В ПС средний размер nNOS-ИР клеток возрастал на протяжении 30 сут ( $p < 0,05$ ) и был больше у старых крыс, по сравнению с другими возрастными группами ( $p < 0,001$ ). В МС и ПС средние площади сечения nNOS (+) и nNOS (-) нейронов не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В интрамуральных узлах МС толстой кишки наибольший процент nNOS-ИР нейронов выявляется у новорождённой крысы и в онтогенезе уменьшается к 60-м суткам жизни, далее не изменяясь вплоть до старости. В узлах ПС nNOS-ИР нейроны также в наибольшем количестве выявляются у новорождённых, в последующие 20 сут процент значительно уменьшается, nNOS-ИР нейроны не выявляются у 30-суточных и двухмесячных животных, но опять появляются



**Рис. 1.** Микрофотографии нейронов, содержащих нейрональную синтазу оксида азота, в интрамуральных узлах межмышечного сплетения толстой кишки крыс: *a* — новорождённых; *b* — 10-суточных; *c* — 20-суточных; *d* — двухлетних. Нейроны, иммунореактивные к нейрональной синтазе оксида азота, указаны стрелками. Флуоресценция Cy3. Об. — 20, ок. — 10, масштаб — 50 мкм.

**Fig. 1.** Micrographs of neurons containing neuronal nitric oxide synthase in the intramural ganglia of the intermuscular plexus of the large intestine of rats: *a*, newborns; *b*, rats aged 10 days; *c*, rats aged 20 days; *d*, 2-year-old rats. Neurons immunoreactive to neuronal nitric oxide synthase are indicated by arrows. Cy3 fluorescence. Lens, 20; eye glass, 10; scale, 50  $\mu$ m.

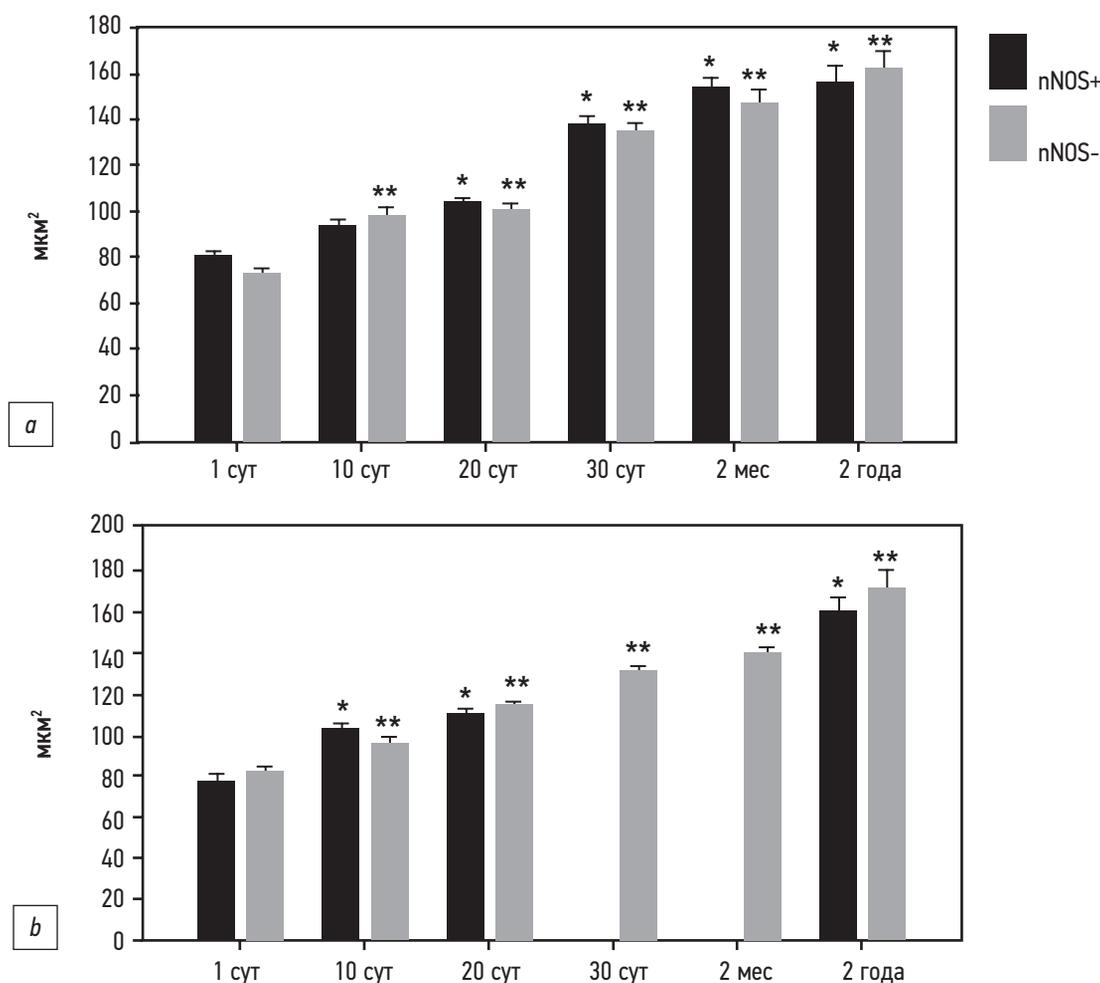
**Таблица.** Доля нейронов, иммунореактивных к нейрональной синтазе оксида азота, в интрамуральных узлах толстой кишки крыс разного возраста ( $n=5$  в каждой возрастной группе)

**Table.** Proportion of neurons immunoreactive to neuronal nitric oxide synthase in the intramural ganglia of the large intestine of rats of different ages ( $n=5$  per age group)

Возраст / Age		Межмышечное сплетение / Intermuscular plexus	Подслизистое сплетение / Submucous plexus
Новорождённый	Newborn	81±0,8*	85±3,2*
10 суток	10 days	49±1,8**	44±3,7**
20 суток	20 days	30±2,7*,**	8±2,3**,**
30 суток	30 days	34±1,2*,**	–
2 месяца	2 months	26±2,3*,**	–
2 года	2 years	27±1,4*,**	44±5,6**

**Примечание.** \*  $p < 0,05$ , различия статистически значимы по сравнению с 10-суточными. \*\*  $p < 0,001$ , различия статистически значимы по сравнению с новорождёнными.

**Notes.** \*  $p < 0,05$ , differences are significant compared with rats aged 10 days. \*\*  $p < 0,001$ , significant differences compared with newborns.



**Рис. 2.** Средние площади сечения нейронов, иммунореактивных (+) и негативных (-) к нейрональной синтазе оксида азота, в интрамуральных узлах межмышечного (a) и подслизистого (b) сплетения толстой кишки в онтогенезе.

\*  $p < 0,05$ , различия статистически значимы по сравнению с иммунореактивными к нейрональной синтазе оксида азота нейронами новорождённого. \*\*  $p < 0,05$ , различия статистически значимы по сравнению с негативными к нейрональной синтазе оксида азота нейронами новорождённого.

**Fig. 2.** Average cross-sectional areas of neurons immunoreactive (+) and negative (-) to neuronal nitric oxide synthase in the intramural ganglia of the large intestine during ontogenesis.

\*  $p < 0,05$ , differences are significant in comparison with neurons immunoreactive to neuronal nitric oxide synthase in a newborn. \*\*  $p < 0,05$ , differences are significant in comparison with neurons negative to neuronal nitric oxide synthase in a newborn.

у старых крыс в большом количестве. Экспрессия nNOS также снижается в онтогенезе в первые 20 сут жизни и возрастает у старых крыс.

По литературным данным, у мыши nNOS выявлялась в 29% энтеральных нейронов в тонкой кишке [4]. У мыши некоторые нейроны MC и PC, которые не содержат nNOS в зрелой кишке, временно экспрессируют nNOS во время эмбрионального и раннего постнатального развития [11, 12]. Сходным образом лишь 1% нейронов PC тонкой кишки взрослой мыши содержит nNOS, однако в позднем эмбриональном и раннем постнатальном периоде 50% нейронов в PC содержат nNOS [12].

Средняя площадь сечения nNOS-IR нейронов толстой кишки увеличивается в PC на протяжении первых 30 сут в онтогенезе, а в MC — с момента рождения в течение первых двух месяцев жизни. В PC и MC средние площади сечения nNOS (+) и nNOS (–) нейронов значимо не отличаются друг от друга. Литературные данные свидетельствуют о том, что в раннем постнатальном онтогенезе происходит увеличение размеров нейронов узлов автономной нервной системы, в том числе симпатических и метасимпатических [13, 14].

В эмбрионе мыши ингибирование передачи сигналов NO не влияет на миграцию энтеральных нейронов, но уменьшает их образование после завершения миграции [15]. На сегодняшний день нет доказательств роли NO в развитии энтеральной нервной метасимпатической системы у позвоночных, поскольку ингибирование синтеза NO не влияет на миграцию или дифференциацию нейронов в культуре эмбрионального мышинного кишечника [16]. Тем не менее возможно, что спонтанное высвобождение NO влияет на такие процессы развития энтеральной нервной метасимпатической системы, как рост аксонов и синаптогенез [17]. Есть предположения, что запоры в раннем детском возрасте связаны с гиперактивацией NO-ергической энтеральной системы, так как nNOS-содержащие нейроны отвечают за ингибирование гладкой мускулатуры кишечника [18–20].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foong J.P. Postnatal Development of the Mouse Enteric Nervous System // *Adv Exp Med Biol*. 2016. Vol. 891. P. 135–143. doi: 10.1007/978-3-319-27592-5\_13
2. Foong J.P., Tough I.R., Cox H.M., Bornstein J.C. Properties of cholinergic and non-cholinergic submucosal neurons along the mouse colon // *J Physiol*. 2014. Vol. 592, N 4. P. 777–793. doi: 10.1113/jphysiol.2013.265686
3. Sang Q., Young H.M. Chemical coding of neurons in the myenteric plexus and external muscle of the small and large intestine of the mouse // *Cell Tissue Res*. 1996. Vol. 284, N 1. P. 39–53. doi: 10.1007/s004410050565
4. Qu Z.D., Thacker M., Castelucci P., et al. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine // *Cell Tissue Res*. 2008. Vol. 334, N 2. P. 147–161. doi: 10.1007/s00441-008-0684-7
5. Furness J.B. The enteric nervous system. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. 288 p.
6. Furness J.B., Stebbing M.J. The first brain: Species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems // *Neurogastroenterol Motil*. 2018. Vol. 30, N 2. doi: 10.1111/nmo.13234
7. Timmermans J.P., Adriaenssens D., Cornelissen W., Scheuermann D.W. Structural organization and neuropeptide distribution in the mammalian enteric nervous system, with special attention to those components involved in mucosal reflexes // *Comp Biochem Physiol A Physiol*. 1997. Vol. 118, N 2. P. 331–340. doi: 10.1016/s0300-9629(96)00314-3
8. Hao M.M., Bornstein J.C., Young H.M. Development of myenteric cholinergic neurons in ChAT-Cre;R26R-YFP mice // *J Comp Neurol*. 2013. Vol. 521, N 14. P. 3358–3370. doi: 10.1002/cne.23354

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В постнатальном онтогенезе по мере взросления молодых крыс происходит уменьшение относительно-го содержания nNOS нейронов в интрамуральных узлах толстой кишки с последующим его нарастанием у старых животных. Вероятно, указанные изменения связаны с влиянием NO на процессы нейропластичности.

## 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.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: концепция и дизайн исследования — П.М. Маслюков; сбор и обработка материала — А.Ф. Будник, Д.А. Аряева; статистическая обработка данных — А.Ф. Будник; анализ и интерпретация данных — А.Ф. Будник, П.М. Маслюков; написание текста — П.М. Маслюков.

**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.** All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published). The concept and design of the study — P.M. Masliukov; collection and processing of material — A.F. Budnik, D.A. Aryaeva; statistical data processing — A.F. Budnik; data analysis and interpretation — A.F. Budnik, P.M. Masliukov; writing the text — P.M. Masliukov.

9. Vannucchi M.G., Fausone-Pellegrini M.S. Differentiation of cholinergic cells in the rat gut during pre- and postnatal life // *Neurosci Lett*. 1996. Vol. 206, N 2-3. P. 105–108. doi: 10.1016/s0304-3940(96)12440-x
10. Hao M.M., Fung C., Boesmans W., et al. Development of the intrinsic innervation of the small bowel mucosa and villi // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020. Vol. 318, N 1. P. G53–G65. doi: 10.1152/ajpgi.00264.2019
11. Bergner A.J., Stamp L.A., Gonsalvez D.G., et al. Birthdating of myenteric neuron subtypes in the small intestine of the mouse // *J Comp Neurol*. 2014. Vol. 522, N 3. P. 514–527. doi: 10.1002/cne.23423
12. Young H.M., Ciampoli D. Transient expression of neuronal nitric oxide synthase by neurons of the submucous plexus of the mouse small intestine // *Cell Tissue Res*. 1998. Vol. 291, N 3. P. 395–401. doi: 10.1007/s004410051009
13. Маслюков П.М., Будник А.Ф., Ноздрачев А.Д. Нейрохимические особенности узлов метасимпатической системы в онтогенезе // *Успехи геронтологии*. 2017. Т. 30, № 3. С. 347–355.
14. Маслюков П.М., Емануилов А.И., Ноздрачев А.Д. Возрастные изменения нейротрансмиттерного состава нейронов симпатических узлов // *Успехи геронтологии*. 2016. Т. 29, № 3. С. 442–453.
15. Wright J.W., Schwino K.M., Snyder M.A., Copenhaver P.F. A delayed role for nitric oxide-sensitive guanylate cyclases in a migratory

- population of embryonic neurons // *Dev Biol*. 1998. Vol. 204, N 1. P. 15–33. doi: 10.1006/dbio.1998.9066
16. Li Z., Hao M.M., Van den Haute C., et al. Regional complexity in enteric neuron wiring reflects diversity of motility patterns in the mouse large intestine // *Elife*. 2019. Vol. 8. P. e42914. doi: 10.7554/eLife.42914
17. Hao M.M., Moore R.E., Roberts R.R., et al. The role of neural activity in the migration and differentiation of enteric neuron precursors // *Neurogastroenterol Motil*. 2010. Vol. 22, N 5. P. e127–137. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01462.x
18. Brooks L.A., Fowler K.L., Veras L.V., et al. Resection margin histology may predict intermediate-term outcomes in children with rectosigmoid Hirschsprung disease // *Pediatr Surg Int*. 2020. Vol. 36, N 8. P. 875–882. doi: 10.1007/s00383-020-04689-x
19. Patel B.A., Dai X., Burda J.E., et al. Inhibitory neuromuscular transmission to ileal longitudinal muscle predominates in neonatal guinea pigs // *Neurogastroenterol Motil*. 2010. Vol. 22, N 8. P. 909–918. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01508.x
20. Tomita R., Tanjoh K., Fujisaki S., et al. Regulation of the enteric nervous system in the colon of patients with slow transit constipation // *Hepatogastroenterology*. 2002. Vol. 49, N 48. P. 1540–1544.

## REFERENCES

1. Foong JP. Postnatal Development of the Mouse Enteric Nervous System. *Adv Exp Med Biol*. 2016;891:135–143. doi: 10.1007/978-3-319-27592-5\_13
2. Foong JP, Tough IR, Cox HM, Bornstein JC. Properties of cholinergic and non-cholinergic submucosal neurons along the mouse colon. *J Physiol*. 2014;592(4):777–793. doi: 10.1113/jphysiol.2013.265686
3. Sang Q, Young HM. Chemical coding of neurons in the myenteric plexus and external muscle of the small and large intestine of the mouse. *Cell Tissue Res*. 1996;284(1):39–53. doi: 10.1007/s004410050565
4. Qu ZD, Thacker M, Castelucci P, et al. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine. *Cell Tissue Res*. 2008;334(2):147–161. doi: 10.1007/s00441-008-0684-7
5. Furness JB. *The enteric nervous system*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. 288 p.
6. Furness JB, Stebbing MJ. The first brain: Species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2). doi: 10.1111/nmo.13234
7. Timmermans JP, Adriaensen D, Cornelissen W, Scheuermann DW. Structural organization and neuropeptide distribution in the mammalian enteric nervous system, with special attention to those components involved in mucosal reflexes. *Comp Biochem Physiol A Physiol*. 1997;118(2):331–340. doi: 10.1016/s0300-9629(96)00314-3
8. Hao MM, Bornstein JC, Young HM. Development of myenteric cholinergic neurons in ChAT-Cre;R26R-YFP mice. *J Comp Neurol*. 2013;521(14):3358–3370. doi: 10.1002/cne.23354
9. Vannucchi MG, Fausone-Pellegrini MS. Differentiation of cholinergic cells in the rat gut during pre- and postnatal life. *Neurosci Lett*. 1996;206(2-3):105–108. doi: 10.1016/s0304-3940(96)12440-x
10. Hao MM, Fung C, Boesmans W, et al. Development of the intrinsic innervation of the small bowel mucosa and villi. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318(1):G53–G65. doi: 10.1152/ajpgi.00264.2019
11. Bergner AJ, Stamp LA, Gonsalvez DG, et al. Birthdating of myenteric neuron subtypes in the small intestine of the mouse. *J Comp Neurol*. 2014;522(3):514–527. doi: 10.1002/cne.23423
12. Young HM, Ciampoli D. Transient expression of neuronal nitric oxide synthase by neurons of the submucous plexus of the mouse small intestine. *Cell Tissue Res*. 1998;291(3):395–401. doi: 10.1007/s004410051009
13. Masliukov PM, Budnik AF, Nozdrachev AD. Developmental changes of neurotransmitter properties in sympathetic neurons. *Advances in Gerontology*. 2017;30(3):347–355. (In Russ).
14. Masliukov PM, Emanuilov AI, Nozdrachev AD. Developmental changes of neurotransmitter properties in sympathetic neurons. *Advances in Gerontology*. 2016;29(3):442–453. (In Russ).
15. Wright JW, Schwino KM, Snyder MA, Copenhaver PF. A delayed role for nitric oxide-sensitive guanylate cyclases in a migratory population of embryonic neurons. *Dev Biol*. 1998;204(1):15–33. doi: 10.1006/dbio.1998.9066
16. Li Z, Hao MM, Van den Haute C, et al. Regional complexity in enteric neuron wiring reflects diversity of motility patterns in the mouse large intestine. *Elife*. 2019;8:e42914. doi: 10.7554/eLife.42914
17. Hao MM, Moore RE, Roberts RR, et al. The role of neural activity in the migration and differentiation of enteric neuron precursors. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(5):e127–137. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01462.x
18. Brooks LA, Fowler KL, Veras LV, et al. Resection margin histology may predict intermediate-term outcomes in children with rectosigmoid Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(8):875–882. doi: 10.1007/s00383-020-04689-x
19. Patel BA, Dai X, Burda JE, et al. Inhibitory neuromuscular transmission to ileal longitudinal muscle predominates in neonatal guinea pigs. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):909–918.
20. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S, et al. Regulation of the enteric nervous system in the colon of patients with slow transit constipation. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(48):1540–1544.

## ОБ АВТОРАХ

\* **Маслюков Петр Михайлович**, д.м.н., профессор;  
адрес: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>;  
elibrary SPIN: 7676-0849; e-mail: mpm@ysmu.ru

**Аряева Дарья Андреевна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6164-6743>

**Будник Антонина Францевна**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-5865>;  
elibrary SPIN: 3691-4817; email: budnik74@mail.ru

## AUTHOR INFO

\* **Petr M. Masliukov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>;  
elibrary SPIN: 7676-0849; e-mail: mpm@ysmu.ru

**Daria A. Aryaeva**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6164-6743>

**Antonina F. Budnik**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-5865>;  
elibrary SPIN: 3691-4817; email: budnik74@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110835>

# Закономерности прижизненных топографо-анатомических взаимоотношений матки и прямой кишки

С.В. Смелов<sup>1</sup>, Е.С. Шалимов<sup>2</sup><sup>1</sup> Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация<sup>2</sup> Городской клинический центр, Чебоксары, Российская Федерация

## Аннотация

**Обоснование.** Для клинической оценки состояния органов малого таза в настоящее время широкое применение получила магнитно-резонансная томография (МРТ). Её результаты используются в клинической практике для топографо-анатомического обоснования трансвагинальных хирургических доступов в брюшную полость через задний свод влагалища.

**Цель** — выявить закономерности прижизненных топографо-анатомических взаимоотношений прямой кишки и матки по данным МРТ для обоснования трансвагинальных хирургических доступов в брюшную полость через задний свод влагалища.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 58 результатах МРТ-исследования таза женщин среднего возраста (41,35±5,45 года) на томографе EXCELART Vantage Atlas 1,5 Тл, Toshiba, с использованием стандартной комбинации импульсных последовательностей (в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, T-1 Fsat, T-2 Fsat, DWI, T-2 STIR, толщина срезов 3–5 мм) без внутривенного контрастирования при умеренно наполненном мочевом пузыре с использованием стандартной комбинации импульсных последовательностей при типичных (*anteversio-anteflexio*) и вариантных (*retro, sinistro et dextrodeviatio uteri*) положениях матки.

**Результаты.** Установлено, что более чем в половине случаев надвлагалищный участок прямой кишки, наряду с крестцовым изгибом, дополняется изгибом во фронтальной плоскости. Это влечёт близкое или удалённое анатомическое соседство кишки с маткой. Такое положение органов определяет формы прямокишечно-маточного углубления и тактику выполнения трансвагинальных доступов в брюшную полость через задний свод влагалища. Узкая форма углубления служит поводом для отказа от вмешательств, широкая является благоприятной анатомической предпосылкой для их выполнения. Влагалищный участок прямой кишки в большинстве случаев представлен крестцовым изгибом и лишь в незначительном количестве случаев дополняется изгибом во фронтальной плоскости.

**Выводы.** Степень анатомического соседства прямой кишки с маткой (максимальная анатомическая близость или удалённость) определяет форму прямокишечно-маточного углубления, является определяющей для выполнения трансвагинальных хирургических доступов в брюшную полость через задний свод влагалища.

**Ключевые слова:** матка; прямая кишка; магнитно-резонансно-томографическая анатомия; органы женского таза.

## Как цитировать:

Смелов С.В., Шалимов Е.С. Закономерности прижизненных топографо-анатомических взаимоотношений матки и прямой кишки // Морфология. 2021. Т. 159, № 4. С. 153–160. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110835>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110835>

# Patterns of topographic and anatomical relations of the uterus and rectum *in vivo*

Sergey V. Smelov<sup>1</sup>, Evgeny S. Shalimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Center, Cheboksary, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Magnetic resonance imaging (MRI) tomography is now widely used for the clinical assessment of the state of pelvic organs. Its findings are used in clinical practice for topographic and anatomical substantiation of transvaginal surgical access to the abdominal cavity through the posterior fornix of the vagina.

**AIM:** To identify topographic and anatomical relationship patterns of the rectum and uterus based on MRI data to justify transvaginal surgical access to the abdominal cavity through the posterior vaginal fornix.

**MATERIAL AND METHODS:** The study was performed using 58 cases of MRI examinations of the pelvis of women (average age, 41.35±5.45 years) on the EXCELART Vantage Atlas 1.5 TSL tomograph (Toshiba) using a standard combination of pulse sequences (modes T1-VI, T2-VI, T-1 Fsat, T-2 Fsat, DWI, and T-2 STIR, with section thickness of 3–5 mm) without intravenous contrast in a moderately filled bladder using a standard combination of pulse sequences in typical (*anteversion–anteflexion*) and variant (*retro, sinistro et dextrodeviatio uteri*) positions of the uterus.

**RESULTS:** In more than half of the cases, the supravaginal portion of the rectum, along with the sacral flexure, is supplemented by a flexure in the frontal plane. It influences the close or distant anatomical relationship of the rectum to the uterus. This position of organs determines the shape of the rectouterine pouch and techniques of performing transvaginal accesses to the abdominal cavity through the posterior vaginal fornix. A narrow shape of excavation can be a reason for refusal of interventions, and a wide shape is a favorable anatomical prerequisite for implementation. In most cases, the vaginal portion of the rectum is represented by a sacral flexure, and in a small number of cases, it is supplemented by a flexure in the frontal plane.

**CONCLUSIONS:** The degree of anatomical proximity of the rectum to the uterus (maximum anatomical proximity or distance) determines the shape of the rectouterine pouch. The transvaginal surgical access to the abdominal cavity through the posterior vaginal fornix is crucial.

**Keywords:** uterus; rectum; MRI anatomy; female pelvic organs.

## To cite this article:

Smelov SV, Shalimov ES. Patterns of topographic and anatomical relations of the uterus and rectum *in vivo*. *Morphology*. 2021;159(4):153–160.

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110835>

## ВВЕДЕНИЕ

Трансвагинальные хирургические доступы в брюшную полость нашли широкое применение в гинекологической практике. Чаще всего для этого задействуется задняя часть влагалищного свода. Она используется при оперативном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов таза, в практике экстракорпорального оплодотворения, удалении опухолей матки [1–3]. В настоящее время известность получили хирургические технологии через естественные отверстия тела — NOTES-технологии. Они основаны на доступах через задний свод влагалища и сопровождаются нанесением минимальной травмы женскому организму, при этом косметически оправданы и экономически эффективны [4–6]. Между тем анатомические исследования, основанные на изучении прижизненной топографии органов таза, лежащих на пути доступов в брюшную полость через задний свод влагалища, отстают от текущих клинических запросов [7] и требуют дальнейшего развития.

Для клинической оценки состояния органов женского таза в настоящее время широкое применение получила магнитно-резонансная томография (МРТ). Метод используется в качестве диагностического при исследовании внутренних женских половых органов, органов пищеварительной и мочевыделительной систем [8–11]. На этом фоне появляются публикации, посвящённые изучению прижизненной топографии структур женского таза на основе МРТ-данных [12, 13]. Прикладное значение таких работ сводится к использованию их результатов в клинической практике, в том числе для топографо-анатомического обоснования трансвагинальных хирургических доступов в брюшную полость в условиях спаечного процесса и атипичной топографии органов таза [14].

**Цель работы** — выявление закономерностей прижизненных топографо-анатомических взаимоотношений прямой кишки и матки по данным МРТ для обоснования трансвагинальных хирургических доступов в брюшную полость через задний свод влагалища.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения рентгенодиагностики Республиканского клинического онкологического диспансера (г. Чебоксары). Изучено 58 результатов МРТ-исследования таза женщин среднего возраста ( $41,35 \pm 5,45$  года) с информированным согласием на использование результатов исследования в научных целях на МР-томографе EXCELART Vantage Atlas 1,5 Тл (Toshiba, Япония) с использованием стандартной комбинации импульсных последовательностей (в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, T-1 Fsat, T-2 Fsat, DWI, T-2 STIR, толщина срезов 3–5 мм, общее время сканирования 30 мин) без внутривенного контрастирования при умеренно наполненном мочевом пузыре. Исследование одобрено локальным этическим

комитетом Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (протокол № 20-03 от 27.03.2020 г.).

Методологическую основу работы составили четыре группы исследований, в основу которых были положены различные положения матки:

- типичные (*anteversio-anteflexio*,  $n=21$ );
- отклонения тела матки кзади — *retroversio* ( $n=10$ );
- смещения матки влево и вправо (*sinistro et dextro-deviatio uteri*,  $n=15$  и 12 соответственно).

Для характеристики взаимоотношений с органами и анатомическими структурами прямая кишка делилась на два участка: надвлагалищный, соответствующий над-ампулярной и верхнеампулярной частям кишки, и влагалищный участок, соответствующий средне- и нижнеампулярной её части. Объективной границей между частями кишки служила задняя часть влагалищного свода. В ходе описания надвлагалищного участка кишки отмечалось наличие её изгибов во фронтальной плоскости, которые дополняли изгиб в сагиттальной плоскости (крестцовый изгиб). Также замерялось расстояние от кишки до задней поверхности матки. Оно давало представление о выраженности прямокишечно-маточного углубления.

Влагалищный участок кишки описывался в непосредственной близости от задней части влагалищного свода. Здесь обращалось внимание на наличие извитости кишки во фронтальной плоскости, замерялось расстояние от неё до задней стенки влагалища. Это расстояние свидетельствовало о выраженности клетчатки между маткой, влагалищем и прямой кишкой.

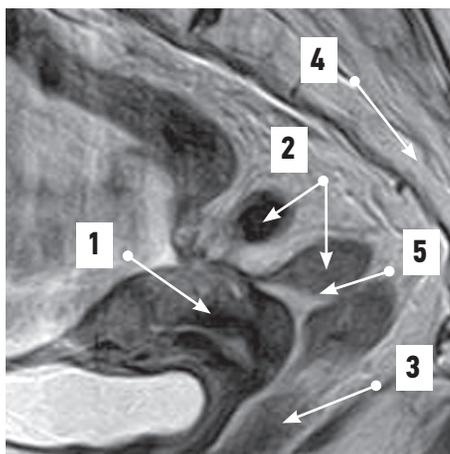
Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере в программах MS Excel и Statistica for Windows 6.0. При обработке полученных результатов использовались методы параметрического и непараметрического статистического анализа. Определяли показатели описательной статистики: число наблюдений ( $n$ ), минимальное и максимальное значение изучаемого признака, среднее арифметическое ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации ( $C$ ), рассчитывали относительные величины. Анализ различий между группами проводили по  $t$ -критерию Стьюдента. Для суждения о достоверности различий между группами, отличной от нормального, использовался критерий Манна–Уитни ( $p_{m-u}$ ). Вероятность ошибки указывали как  $p$  и считали приемлемой при  $p < 0,05$ , статистически значимой при  $p < 0,01$  и статистически высокозначимой при  $p < 0,001$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам МРТ-анализа при положениях матки *anteversio-anteflexio* надвлагалищный участок прямой кишки в половине случаев (52,4%) был извит во фронтальной плоскости (рис. 1). В 38,1% случаев кишка имела ход, соответствующий вогнутости крестца (рис. 2), ещё в 9,5% сагиттальный изгиб кишки был значительно выражен. Расстояние между маткой

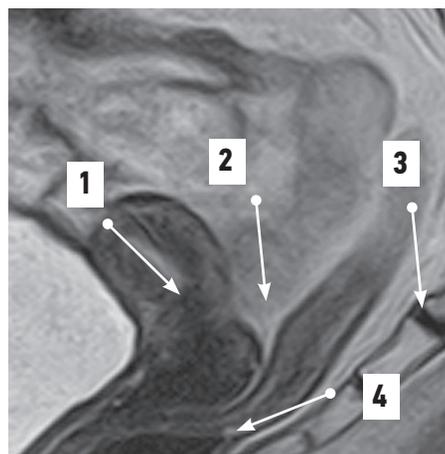
и прямой кишкой в надвлагалищном участке в среднем составило  $5,93 \pm 0,97$  мм. Здесь прослеживался значительный разброс минимальных и максимальных величин, свидетельствующий о разнообразии положения органов: от их крайней степени близости —

0,00 мм (рис. 3) до удалённого положения — 17,00 мм (рис. 4). Последнее может служить анатомической предпосылкой для положения петель тонкой кишки в относительно широком прямокишечно-маточном углублении.



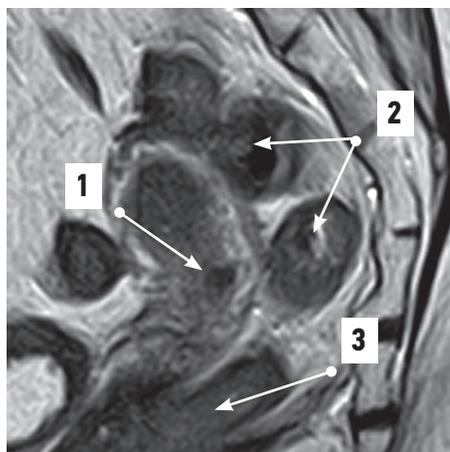
**Рис. 1.** Извитой во фронтальной плоскости надвлагалищный участок прямой кишки. Магнитно-резонансная томограмма органов таза в режиме SG T2: 1 — матка; 2 — надвлагалищный участок прямой кишки (извит во фронтальной плоскости); 3 — влагалищный участок прямой кишки; 4 — крестец; 5 — прямокишечно-маточное пространство.

**Fig. 1.** Supravaginal segment of the rectum convoluted in the frontal plane. SG T2-magnetic resonance imaging of pelvic organs: 1 — uterus; 2 — supravaginal segment of the rectum (convoluted in the frontal plane); 3 — vaginal segment of the rectum; 4 — sacrum; 5 — rectal-uterine space.



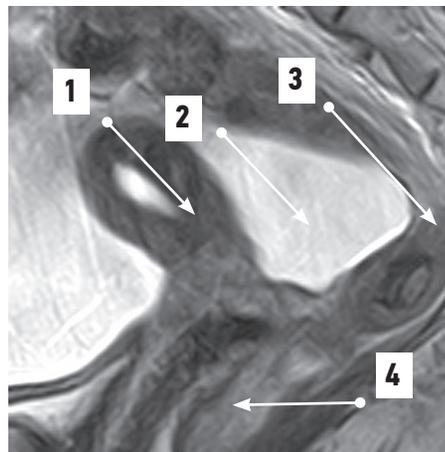
**Рис. 2.** Изгиб надвлагалищного участка прямой кишки, соответствующий тазовой поверхности крестца. Магнитно-резонансная томограмма органов таза в режиме SG T2: 1 — матка; 2 — прямокишечно-маточное пространство; 3 — надвлагалищный участок прямой кишки, соответствующий вогнутости крестца; 4 — влагалищный участок прямой кишки.

**Fig. 2.** Convolution of the supravaginal segment of the rectum, corresponding to the pelvic surface of the sacrum. SG T2-magnetic resonance imaging of pelvic organs: 1 — uterus; 2 — rectal-uterine space; 3 — supravaginal segment of the rectum corresponding to the sacrum concavity; 4 — vaginal segment of the rectum.



**Рис. 3.** Приближенные матка и надвлагалищный участок прямой кишки. Магнитно-резонансная томограмма органов таза в режиме SG T2: 1 — матка; 2 — надвлагалищный участок прямой кишки, извит во фронтальной плоскости, прилежит к матке; 3 — влагалищный участок прямой кишки.

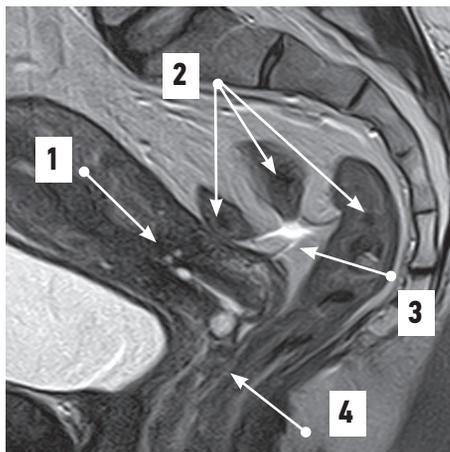
**Fig. 3.** Approximate uterus and supravaginal segment of the rectum. SG T2-magnetic resonance imaging of the pelvic organs: 1 — uterus; 2 — supravaginal segment of the rectum, which is convoluted in the frontal plane, adjacent to the uterus; 3 — vaginal segment of the rectum.



**Рис. 4.** Удалённое положение матки и прямой кишки. Магнитно-резонансная томограмма органов таза в режиме SG T2: 1 — матка; 2 — прямокишечно-маточное углубление, расширено за счет удалённого положения матки и надвлагалищного участка прямой кишки; 3 — надвлагалищный участок прямой кишки; 4 — влагалищный участок прямой кишки.

**Fig. 4.** Remote position of the uterus and rectum. SG T2-magnetic resonance imaging of the pelvic organs: 1 — uterus; 2 — recto-uterine pouch expansion caused by the remote position of the uterus and supravaginal segment of the rectum; 3 — supravaginal segment of the rectum; 4 — vaginal segment of the rectum.

Влагалищный участок прямой кишки в 71,42% случаев имел прямолинейное направление (рис. 5), в 28,58% дополнялся изгибами во фронтальной плоскости. Расстояние между органами составило в среднем  $2,11 \pm 0,29$  мм и также сопровождалось



**Рис. 5.** Прямолинейное направление влагалищного участка прямой кишки. Магнитно-резонансная томограмма органов таза в режиме SG T2: 1 — матка; 2 — надвлагалищный участок прямой кишки (извит во фронтальной плоскости); 3 — прямокишечно-маточное пространство; 4 — имеющий прямолинейное направление влагалищный участок прямой кишки.

**Fig. 5.** Rectilinear direction of the vaginal area of the rectum. SG T2-magnetic resonance imaging of the pelvic organs: 1 — uterus; 2 — supravaginal segment of the rectum (convoluted in the frontal plane); 3 — rectouterine pouch; 4 — rectilinearly arranged vaginal segment of the rectum.



**Рис. 6.** Извитой во фронтальной плоскости надвлагалищный участок прямой кишки. Магнитно-резонансная томограмма органов таза в режиме SG T2: 1 — матка; 2 — прямокишечно-маточное пространство; 3 — надвлагалищный участок прямой кишки, извит во фронтальной плоскости; 4 — влагалищный участок прямой кишки.

**Fig. 6.** Supravaginal segment of the rectum convoluted in the frontal plane. SG T2-magnetic resonance imaging of the pelvic organs: 1 — uterus; 2 — rectouterine pouch; 3 — supravaginal segment of the rectum convoluted in the frontal plane; 4 — vaginal segment of the rectum.

значительным диапазоном минимальных (0,00 мм) и максимальных (4,71 мм) величин, свидетельствовавших об их варианном соседстве — близости или удалённости органов.

При смещениях тела матки кзади (*retroversio*) в большинстве случаев (70%) надвлагалищный участок прямой кишки был извит во фронтальной плоскости (рис. 6). Прямолинейная форма кишки наблюдалась в 30% случаев. Среднее расстояние от прямой кишки до матки в надвлагалищном участке при разбросе величин  $1,39-20,02$  мм соответствовало  $8,48 \pm 1,78$  мм.

Влагалищный участок прямой кишки в 90% случаев имел прямолинейный ход, и лишь в 10% визуализировались изгибы во фронтальной плоскости. Среднее расстояние между прямой кишкой и маткой во влагалищном участке при значительном разбросе величин (0,00–4,61 мм) составило в среднем  $2,42 \pm 0,36$  мм.

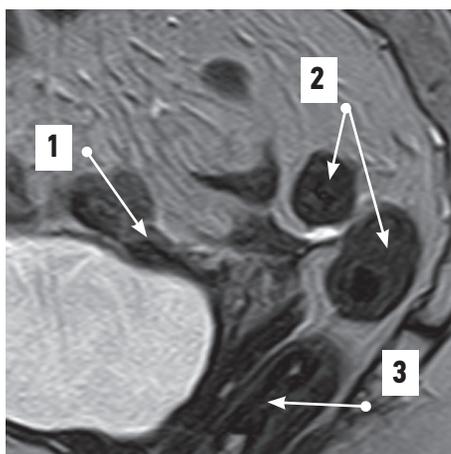
При смещениях матки влево (*sinistrodeviatio uteri*) более чем в половине случаев (60%) в надвлагалищном участке прямой кишки отмечены сочетанные изгибы (во фронтальной и сагиттальной плоскостях). В меньшем количестве случаев (40%) надвлагалищный участок кишки был прямолинейным. Расстояние между органами в надвлагалищном участке (при разбросе величин 0,00–12,20 мм) составило  $4,14 \pm 1,05$  мм.

Влагалищный участок прямой кишки в 80% случаев был представлен естественным изгибом, соответствующим вогнутости крестца, и лишь в 20% он был извит во фронтальной плоскости. Расстояние между органами во влагалищном участке при разбросе величин 0,00–2,55 мм составило в среднем  $1,34 \pm 0,22$  мм.

При положениях *dextrodeviatio uteri* на уровне надвлагалищного участка прямой кишки в 75% случаев крестцовый изгиб кишки в сагиттальной плоскости сочетался с изгибами во фронтальной плоскости (рис. 7). Ещё в 25% случаев определялся сагиттальный изгиб, соответствующий тазовой поверхности крестца. Среднее расстояние от матки до прямой кишки в надвлагалищном участке соответствовало  $5,56 \pm 0,66$  мм. Разброс величин составил 2,97–11,4 мм.

Во влагалищном участке в 91,67% случаев визуализировался крестцовый изгиб кишки, и лишь в 8,33% он сочетался с изгибом во фронтальной плоскости. Среднее расстояние между органами во влагалищном участке составило  $1,47 \pm 0,27$  мм.

Сравнительный анализ среднего расстояния между маткой и прямой кишкой в надвлагалищном и влагалищном участках в исследованных группах относительно типичных положений матки не выявил статистически значимой разницы. И лишь при *sinistrodeviatio uteri* во влагалищном участке среднее расстояние между маткой и прямой кишкой было снижено ( $p < 0,05$ ) относительно типичных положений матки.



**Рис. 7.** Извитой во фронтальной плоскости надвлагалищный участок прямой кишки. Магнитно-резонансная томограмма органов таза в режиме SG T2: 1 — матка; 2 — надвлагалищный участок прямой кишки (извит во фронтальной плоскости); 3 — влагалищный участок прямой кишки.

**Fig. 7.** Supravaginal portion of the rectum convoluted in the frontal plane. SG T2-magnetic resonance imaging of the pelvic organs: 1 — uterus; 2 — supravaginal segment of the rectum (convoluted in the frontal plane); 3 — vaginal segment of the rectum.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неоспоримым преимуществом МРТ является высокая степень визуализации тканевых структур [11]. На этом базируется её широкое использование в клиническом исследовании органов женского таза [9, 10]. Значительно меньший объём данных относится к изысканиям топографо-анатомического характера, в основу которых заложен МРТ-метод исследования. Такие работы направлены на изучение взаимоотношений структур таза [12, 13] и входящих в его состав брюшинных и подбрюшинных образований при варианном положении органов и наличии в тазу спаечно-воспалительных процессов [7].

Необходимость таких исследований связана с широким использованием влагалищного свода в хирургической практике. При всём многообразии и эффективности используемых в настоящее время NOTES-технологий [3, 5] в литературных источниках зачастую упускаются сведения о прижизненных топографо-анатомических взаимоотношениях центральных органов таза прямой кишки и матки (в особенности при их варианном топографо-анатомическом разнообразии). Вероятно, этим объясняются осложнения, сопутствующие выполнению подобных оперативных вмешательств [2, 4].

Данные, полученные в ходе работы, расширяют сведения о прижизненной топографии органов таза, позволяют выделить закономерности топографо-анатомических взаимоотношений матки и прямой кишки, суть которых состоит в следующем.

Во-первых, надвлагалищный участок прямой кишки вне зависимости от положений матки почти в 1/3 случаев имеет естественный изгиб в сагиттальной плоскости, соответствующий тазовой поверхности крестца. Более чем в половине случаев он дополняется изгибом во фронтальной плоскости.

Во-вторых, анатомическая близость и (или) удалённость надвлагалищного участка прямой кишки и матки во многом определяется извитостью кишки, что отражается на форме прямокишечно-маточного углубления. При их сближенном положении углубление может быть сведено к минимуму. В таких случаях интраоперационное ранение органов в ходе трансвагинального доступа возрастает. При удалённом положении прямой кишки и матки прямокишечно-маточное углубление бывает расширенным, что может быть расценено как благоприятный анатомический момент для трансвагинального хирургического доступа в брюшную полость.

В-третьих, влагалищный участок прямой кишки в большинстве случаев имеет прямолинейное направление и лишь в каждом пятом случае сопровождается изгибами во фронтальной плоскости.

Такие данные являются основополагающими при выполнении хирургических вмешательств, основанных на трансвагинальных доступах, тактика которых должна сводиться к ряду моментов. Доступы через задний свод влагалища следует осуществлять после МРТ-оценки взаимоотношений матки и прямой кишки. Их максимально близкое соседство в брюшинном и подбрюшинном этажах таза должно явиться поводом для отказа от трансвагинального доступа в пределах заднего свода влагалища. Достаточная удалённость матки и прямой кишки, а также относительно широкое прямокишечно-маточное углубление — благоприятные анатомические факторы для выполнения трансвагинального доступа через задний свод влагалища. Но здесь следует учесть деликатную особенность: углубление в таких случаях может явиться местом локализации петель тонкой кишки и других анатомических структур [14, 15]. А учитывая распространённость в его пределах спаечно-воспалительных процессов, может возникнуть вероятность ятрогенных ранений ближайших органов и анатомических образований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности топографо-анатомических взаимоотношения матки и прямой кишки, главные из которых сводятся к различной степени их анатомического соседства, определяют форму прямокишечно-маточного углубления и являются определяющими для выполнения трансвагинальных хирургических доступов в брюшную полость через задний свод влагалища.

## 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.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: концепция и дизайн исследования — С.В. Смелов, Е.С. Шалимов; сбор и обработка материала — Е.С. Шалимов, С.В. Смелов; статистическая обработка данных —

Е.С. Шалимов, С.В. Смелов; анализ и интерпретация данных — С.В. Смелов, Е.С. Шалимов; написание текста — С.В. Смелов.

**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.** All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published). The concept and design of the study — S.V. Smelov, E.S. Shalimov; collection and processing of material — E.S. Shalimov, S.V. Smelov; statistical data processing — E.S. Shalimov, S.V. Smelov; data analysis and interpretation — S.V. Smelov, E.S. Shalimov; writing the text — S.V. Smelov.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baekelandt J. Total Vaginal NOTES Hysterectomy: A New Approach to Hysterectomy // *J Minim Invasive Gynecol*. 2015. Vol. 22, N 6. P. 1088–1094. doi: 10.1016/j.jmig.2015.05.015
2. Xu B., Liu Y., Ying X., Fan Z. Transvaginal endoscopic surgery for tubal ectopic pregnancy // *JLS*. 2014. Vol. 18, N 1. P. 76–82. doi: 10.4293/108680813X13693422519875
3. Reynders A., Baekelandt J. Adnexectomy by poor man's transvaginal NOTES // *Gynecol Surg*. 2015. Vol. 12, N 3. P. 207–211. doi: 10.1007/s10397-015-0900-x
4. Yoshiki N. Review of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery in gynecology // *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017. Vol. 6, N 1. P. 1–5. doi: 10.1016/j.gmit.2016.11.007
5. Sarah V.P., Jan B. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) salpingectomy for ectopic pregnancy: a first series demonstrating how a new surgical technique can be applied in a low-resource setting // *Gynecol Surg*. 2015. Vol. 12, N 4. P. 299–302. doi: 10.1007/s10397-015-0904-6
6. Li Y.C., Ku F.C., Kuo H.H., et al. Transvaginal endoscopic surgery-assisted versus conventional laparoscopic adnexectomy (TVEA vs. CLA): A propensity-matched study and literature review // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 56, N 3. P. 336–341. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.013
7. Смелов С.В., Павлов М.А., Ланцова Н.Н. Магнитно-резонансно-томографическая анатомия маточной артерии // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 6.
8. Foti P.V., Ognibene N., Spadola S., et al. Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weight-

ed imaging // *Insights Imaging*. 2016. Vol. 7, N 3. P. 311–327. doi: 10.1007/s13244-016-0484-7

9. Grabowska-Derlatka L., Szeszkowski W., Sieńko J., Derlatka P. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging in diagnostics of primary fallopian tube carcinoma — is it useful? // *Pol J Radiol*. 2018. Vol. 83. P. e161–e165. doi: 10.5114/pjr.2018.75642

10. Iraha Y., Okada M., Iraha R., et al. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies // *Radiographics*. 2017. Vol. 37, N 5. P. 1569–1586. doi: 10.1148/rg.2017160170

11. Nougaret S., Horta M., Sala E., et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology // *Eur Radiol*. 2019. Vol. 29, N 2. P. 792–805. doi: 10.1007/s00330-018-5515-y

12. Гайворонский И.В., Бессонов Н.Ю., Мишакова А.В. Морфометрическая характеристика ассимиляционной формы таза по данным МРТ у взрослых женщин // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Серия 11. 2011. № 1. С. 178–183.

13. Нефедова Л.Н., Байкеев Р.Ф. Верификация состояния анатомических структур малого таза при туберкулезе внутренних женских гениталий методами РКТ и МРТ // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. № 7 (38). С. 45–47.

14. Смелов С.В. Прикладные аспекты топографоанатомических взаимоотношений органов и клетчаточных структур таза у женщин // *Морфология*. 2014. Т. 145, № 1. С. 47–52.

15. Naves A.A., D'Ippolito G., Souza L.R.M.F., et al. What radiologists should know about tomographic evaluation of acute diverticulitis of the colon // *Radiol Bras*. 2017. Vol. 50, N 2. P. 126–131. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0227

## REFERENCES

1. Baekelandt J. Total Vaginal NOTES Hysterectomy: A New Approach to Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(6):1088–1094. doi: 10.1016/j.jmig.2015.05.015
2. Xu B, Liu Y, Ying X, Fan Z. Transvaginal endoscopic surgery for tubal ectopic pregnancy. *JLS*. 2014;18(1):76–82. doi: 10.4293/108680813X13693422519875
3. Reynders A, Baekelandt J. Adnexectomy by poor man's transvaginal NOTES. *Gynecol Surg*. 2015;12(3):207–211. doi: 10.1007/s10397-015-0900-x

4. Yoshiki N. Review of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery in gynecology. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017;6(1):1–5. doi: 10.1016/j.gmit.2016.11.007

5. Sarah VP, Jan B. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) salpingectomy for ectopic pregnancy: a first series demonstrating how a new surgical technique can be applied in a low-resource setting. *Gynecol Surg*. 2015;12(4):299–302. doi: 10.1007/s10397-015-0904-6

6. Li YC, Ku FC, Kuo HH, et al. Transvaginal endoscopic surgery-assisted versus conventional laparoscopic adnexectomy

(TVEA vs. CLA): A propensity-matched study and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(3):336–341. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.013

7. Smelov SV, Pavlov MA, Lantsova NN. Magnetic resonance tomography anatomy of the uterine artery. *Modern Problems of Science and Education.* 2017;(6). (In Russ).

8. Foti PV, Ognibene N, Spadola S, et al. Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weighted imaging. *Insights Imaging.* 2016;7(3):311–327. doi: 10.1007/s13244-016-0484-7

9. Grabowska-Derlatka L, Szeszkowski W, Sieńko J, Derlatka P. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging in diagnostics of primary fallopian tube carcinoma — is it useful? *Pol J Radiol.* 2018;83:e161–e165. doi: 10.5114/pjr.2018.75642

10. Iraha Y, Okada M, Iraha R, et al. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies. *Radiographics.* 2017;37(5):1569–1586. doi: 10.1148/rg.2017160170

11. Nougaret S, Horta M, Sala E, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019;29(2):792–805. doi: 10.1007/s00330-018-5515-y

12. Gaivoronsky IV, Bessonov NYu, Mishakova AV. Morphometric characteristics of the assimilation form of the pelvis according to MRI data in adult women. *Bulletin of the Saint Petersburg University. Series 11.* 2011;(1):178–183. (In Russ).

13. Nefedova LN, Baikhev RF. Verification of the state of anatomical structures of the small pelvis in tuberculosis of internal female genitals using RCT and MRI methods. *International Research Journal.* 2015;(7):45–47. (In Russ).

14. Smelov SV. Applied aspects of topographical and anatomical relationships between organs and cellular structures of the pelvis in women. *Morphology.* 2014;145(1):47–52. (In Russ).

15. Naves AA, D'Ippolito G, Souza LRMF, et al. What radiologists should know about tomographic evaluation of acute diverticulitis of the colon. *Radiol Bras.* 2017;50(2):126–131. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0227

## ОБ АВТОРАХ

\* **Смелов Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор;  
адрес: 428000, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, д. 45;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-5094>;  
elibrary SPIN: 9266-7531; e-mail: sv-smel@mail.ru

**Шалимов Евгений Станиславович**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7093-1722>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHOR INFO

\* **Sergey V. Smelov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 45, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428000, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-5094>;  
elibrary SPIN: 9266-7531; e-mail: mpm@ysmu.ru

**Evgeny S. Shalimov**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7093-1722>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110872>

# Морфологические проявления динамики связывания катехоламинов эритроцитами при активации и блокаде адренергических механизмов регуляции

Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев, Д.Л. Тёплый

Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева, Астрахань, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Форменные элементы крови проявляют чувствительность и реактивность к катехоламинам, что определяется присутствием на их мембранах рецепторов к катехоламинам. Этот факт представляет существенный исследовательский интерес, так как при изучении регуляторных механизмов не всегда достаточно знать концентрацию катехоламинов в крови — важно наблюдать их рецепцию эритроцитами.

**Цель** — с помощью цитологического метода изучить динамику связывания катехоламинов на эритроцитах при моделировании стимуляции и блокады адренергических механизмов регуляции.

**Материалы и методы.** Определяли число гранул катехоламинов на поверхности эритроцитов с использованием импрегнации азотнокислым серебром в условиях введения блокатора  $\beta$ -адренорецепторов анаприлина (2 мг/кг), острого стресса, активации норадренергической системы (НАС) (мапротилин, 10 мг/кг) и комбинации этих воздействий.

**Результаты.** Число гранул катехоламинов у интактных животных составляет 145–155 шт. на 40 эритроцитов. Чаще встречаются гранулы средних размеров (0,6–0,9 мкм). После введения блокатора  $\beta$ -адренорецепторов общее число гранул катехоламинов снижается в 2,8 раза за счёт гранул крупных и средних размеров. В условиях острого стресса общее число гранул повышается почти в 2 раза за счёт гранул малых размеров, что может являться признаком сенситизации мембран эритроцитов к катехоламинам. Активация норадренергической системы вызывает снижение числа гранул катехоламинов на 20% из-за уменьшения количества гранул малого и среднего размера. При стрессе на фоне активации норадренергической системы число гранул на эритроцитах снижено, что может быть признаком десенситизации адренорецепторов.

**Выводы.** Число гранул катехоламинов на эритроцитах снижается после введения блокатора  $\beta$ -адренорецепторов и повышается при остром стрессе. Стимуляция норадренергической системы сопровождается уменьшением связывания катехоламинов, особенно в условиях острого стресса, что свидетельствует о десенситизации адренорецепторов эритроцитов. Цитологический метод достаточно чувствителен для наблюдения рецепции катехоламинов эритроцитами при воздействии на адренергические структуры.

**Ключевые слова:** гранулы адреналина; эритроциты; адренорецепторы; блокатор  $\beta$ -адренорецепторов; стресс; норадренергическая система.

## Как цитировать:

Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Тёплый Д.Л. Морфологические проявления динамики связывания катехоламинов эритроцитами при активации и блокаде адренергических механизмов регуляции // Морфология. 2021. Т. 159, № 4. С. 161–170. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110872>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110872>

# Morphological manifestations of the dynamics of catecholamines binding by erythrocytes during activation and blockade of adrenergic regulatory mechanisms

Evgeniya V. Kuryanova, Andrey V. Tryasuchev, David L. Teply

Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev, Astrakhan, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Blood cells show sensitivity and reactivity to catecholamines, which is determined by the presence of catecholamine receptors on their membranes. This fact is of significant research interest because in the study of regulatory mechanisms, it is not always sufficient to know the concentration of catecholamines in the blood; thus, it is important to observe their reception by erythrocytes.

**AIM:** To investigate the dynamics of catecholamine binding on erythrocytes when modeling the stimulation and blockade of adrenergic regulation mechanisms using the cytological method.

**MATERIAL AND METHODS:** The number of catecholamine granules on erythrocytes was determined using silver nitrate impregnation under conditions of administration of anapriline  $\beta$ -adrenergic receptor blocker (2 mg/kg), acute stress, activation of noradrenergic systems (maprotiline, 10 mg/kg), and their combination.

**RESULTS:** Intact animals had 145–155 pieces of catecholamine granules per 40 erythrocytes. Medium-sized (0.6–0.9  $\mu\text{m}$ ) granules are more common. After the administration of a  $\beta$ -adrenergic receptor blocker, the total number of catecholamine granules decreases 2.8 times because the granules increased in size. Under acute stress, the total number of granules increases almost two times because the granules shrink, which may be a sign of the sensitization of erythrocyte membranes to catecholamines. The stimulation of the noradrenergic system causes a 20% decrease in the number of catecholamine granules due to a decrease in the number of small- and medium-sized granules. Under stress against the background of the activation of the noradrenergic system, the number of granules on erythrocytes is reduced, which may be a sign of adrenergic receptor desensitization.

**CONCLUSIONS:** The number of catecholamine granules on erythrocytes decreased after the administration of a  $\beta$ -adrenergic receptor blocker and increased during acute stress. The stimulation of the noradrenergic system was accompanied by a decrease in the binding of catecholamines, especially under conditions of acute stress, which indicates the desensitization of erythrocyte adrenergic receptors. Thus, the cytological method is sensitive enough to observe the reception of catecholamines by erythrocytes when exposed to adrenergic structures.

**Keywords:** adrenaline granules; erythrocytes; adrenergic receptors;  $\beta$ -adrenergic receptor blocker; stress; noradrenergic system.

## To cite this article:

Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Teply DL. Morphological manifestations of the dynamics of catecholamines binding by erythrocytes during activation and blockade of adrenergic regulatory mechanisms. *Morphology*. 2021;159(4):161–170. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110872>

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, форменные элементы крови проявляют чувствительность и реактивность к катехоламинам, что определяется присутствием на их мембранах рецепторов к катехоламинам [1–8]. Этот факт представляет существенный интерес, так как при изучении регуляторных механизмов не всегда достаточно знать концентрацию катехоламинов в крови — важно наблюдать их рецепцию эритроцитами. Известно, при изменении активности адренергических механизмов регуляции (хронические стрессы, депрессии, физические нагрузки, приём ряда лекарственных препаратов и др.) возможна сенситизация или десенситизация адренорецепторов, локализованных в миокарде, гладких мышцах сосудов и др. [9]. Однако в отношении адренорецепторов эритроцитов такие процессы не вполне очевидны в связи с особенностями строения и функционирования этих высокоспециализированных форменных элементов крови [10], что требует дополнительных исследований в этом направлении.

Существует ряд современных методов исследования поверхности клеток крови [6, 8, 10], радионуклидный и флуоресцентный методы обнаружения лиганд-рецепторных комплексов [7]. Однако, несмотря на быстрое развитие технологий и совершенствование лабораторного оборудования, эти методы остаются дорогостоящими и не всегда доступными для использования. В связи с этим мы, как и другие ученые [12], обратились к цитологическим методам с импрегнацией солями серебра поверхности эритроцитов, на которой выявляются гранулы, по мнению авторов, являющиеся гранулами катехоламинов [1]. В своё время эти методы были разработаны на основе экспериментов, в которых авторы доказали, что число и размеры гранул на эритроцитах изменяются в зависимости от концентрации вводимого адреналина. С учётом вышесказанного представляется важным определить, как изменяется количество связанных катехоламинов на эритроцитах при повышении или снижении активности адренергических механизмов регуляции в целом организме. Одновременно это позволит оценить возможности применения цитологического метода в исследовательской и клинической практике.

**Цель** — с помощью цитологического метода изучить динамику связывания катехоламинов на эритроцитах при моделировании стимуляции и блокады адренергических механизмов регуляции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты поставлены на 66 самцах нелинейных крыс 4-месячного возраста с соблюдением «Правил лабораторной практики в Российской Федерации», утверждённых приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г., и Хельсинкской декларации 1975 г. и её пересмотренным вариантом 2000 г., что подтверждено

этическим комитетом Астраханского государственного университета имени В.Н. Татищева (протокол № 6 от 27.02.2019 г.). Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. Все животные были приучены до начала экспериментальных исследований. Эксперименты проведены в осенне-зимний период года.

Определяли число гранул катехоламинов на поверхности эритроцитов цитологическим методом [1]. Суть метода заключается в импрегнации азотнокислым серебром гранул катехоламинов на эритроцитах в мазках крови.

Мазки крови готовили традиционным способом и фиксировали в концентрированных парах формалина в течение 2 мин. Затем выдерживали 40 мин в темноте при комнатной температуре в смеси, состоящей из следующих компонентов (мас. %): формалин — 10, бихромат калия — 3, ацетат натрия — 0,2, 1,5% раствор хлорида натрия — 85,9. Сразу после извлечения из фиксирующей среды мазки промывали дистиллированной водой и импрегнировали в 5% растворе азотнокислого серебра в течение 3 мин. После импрегнации мазки докрашивали 1% раствором эозина в течение 1 мин [1]. Затем мазки крови высушивали при комнатной температуре. Микроскопию проводили в проходящем свете на микроскопе Leica DM750 под масляной иммерсией при увеличении  $\times 1000$  с апертурой 1,25. На фоне светло-розовой цитоплазмы эритроцитов наблюдали гранулы тёмно-бурого цвета разного размера — гранулы катехоламинов.

Подсчёт числа гранул катехоламинов производили на фотографиях, сделанных с идентичных участков мазков крови контрольных и опытных животных. Каждый кадр разделяли на 4 равных сектора. В центре каждого сектора находили 10 свободно лежащих эритроцитов и подсчитывали гранулы катехоламинов, чётко видимые на фоне их цитоплазмы. Гранулы и их скопления различных форм, лежащие на границе и вне эритроцитов, не учитывались. Поскольку гранулы имели разные размеры, была принята их градация на 3 класса: мелкие, средние и крупные [1].

В контрольной серии было проведено определение размеров гранул на цифровых изображениях эритроцитов. Для определения размеров гранул использовали программу ImageJ 1.44r [13]. При подсчёте гранулы сразу же разносили по классам с учётом их величины. Всего на каждой мазке крови просматривали 40 эритроцитов. В контрольных и опытных группах на каждое состояние обрабатывали 3 мазка крови, соответственно, просматривали 120 эритроцитов. Рассчитывали среднее количество мелких, средних, крупных гранул и их общее число на 40 эритроцитов в мазках крови ( $M \pm m$ ).

Моделирование состояния, при котором ожидалось снижение связывания эритроцитами, создавали однократным введением блокатора  $\beta$ -адренорецепторов анаприлина в дозе 2 мг/кг массы тела внутривенно. Для повышения активности адренергических механизмов регуляции и концентрации в крови у животных моделировали острый эмоционально-болевым стресс по методике [14].

Крысы подвергались 1-часовой иммобилизации в пенах из плексигласа в сочетании с электрокожным раздражением хвоста по стохастической схеме при значениях переменного тока (4–6 В, 50 Гц) пятикратно с длительностью каждой стимуляции 5 сек.

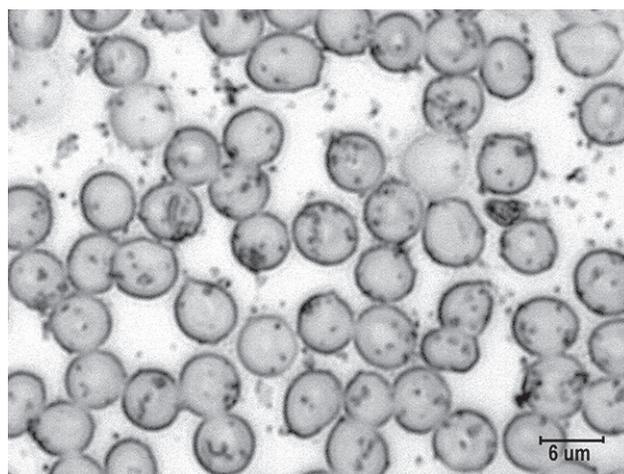
Общую активацию обмена катехоламинов вызывали стимуляцией норадренергической системы (НАС) с помощью введения мапротилина (10 мг/кг массы тела, Sigma). Мапротилин — селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, повышает концентрацию катехоламинов в мозге и плазме крови [15]. Препарат вводили внутривенно четырёхкратно. Контрольные животные получали инъекции физиологического раствора в объеме 0,1 мл на 100 г массы тела. Стимуляцию НАС в соответствующих сериях комбинировали с введением анаприлина и с моделированием острого стресса.

Забор крови для приготовления мазков проводился через 30 мин после введения анаприлина, после окончания стрессирования, через 1,5 ч после последнего введения мапротилина.

Полученные данные подвергались проверке на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий при экспериментальных воздействиях оценивали с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента в Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и Microsoft Excel 2015 (Microsoft Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным данным (рис. 1), в мазках крови крыс в исходном состоянии эритроциты имели преимущественно округлую форму, иногда с неровными контурами, были окрашены равномерно, но в центральной



**Рис. 1.** Гранулы катехоламинов на поверхности эритроцитов в мазках крови контрольных крыс. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Ув.  $\times 4000$ .

**Fig. 1.** Granules of catecholamines on the surface of erythrocytes in the blood smears of control rats. Impregnation with silver nitrate and final staining with eosin. Magnification,  $\times 4000$ .

зоне часто светлее, что обусловлено формой двояковогнутого диска. На поверхности эритроцитов были заметны тёмные гранулы в виде комочков или точек разных размеров. Это гранулы катехоламинов, выявленные путём импрегнации азотнокислым серебром [1].

Размеры гранул были разными и варьировали в пределах от 0,270 до 2,07 мкм (программа ImageJ 1.44р) [13]. Фактический диаметр малых, средних и крупных гранул приведён в табл. 1.

Как видно на рис. 1 и табл. 2, на эритроцитах чаще встречались средние гранулы и несколько реже — мелкие

**Таблица 1.** Размеры гранул катехоламинов на эритроцитах в мазках крови контрольных крыс, мкм

**Table 1.** Sizes of catecholamine granules on erythrocytes in blood smears of control rats,  $\mu\text{m}$

Показатель / Indicator		Малые / Small	Средние / Medium	Крупные / Large
Диапазон изменчивости	Variability range	0,272–0,599	0,600–0,899	0,900–2,000
Средний размер гранул, $M \pm m$	Medium granule size	0,454 $\pm$ 0,0218	0,747 $\pm$ 0,0075	1,183 $\pm$ 0,0301

**Таблица 2.** Изменение числа гранул катехоламинов на эритроцитах крыс при блокаде  $\beta$ -адренорецепторов и остром стрессе,  $M \pm m$

**Table 2.** Change in the number of catecholamine granules on rat erythrocytes under  $\beta$ -adrenergic blockade and acute stress,  $M \pm m$

Группа животных / Group of animals	Общее число гранул, шт. на 40 эритроцитов / Total number of granules, pcs per 40 erythrocytes	Число гранул с учетом размерности / Number of granules, taking into account the dimension		
		Малые / Small	Средние / Medium	Крупные / Large
Контроль ( $n=6$ ) / Control	146 $\pm$ 18,0	40 $\pm$ 7,1	72 $\pm$ 16,1	41 $\pm$ 5,9
Анаприлин ( $n=6$ ) / Anaprilin	67 $\pm$ 8,9**	23 $\pm$ 3,9	26 $\pm$ 4,4*	18 $\pm$ 3,9**
Стресс ( $n=6$ ) / Stress	263 $\pm$ 36,7*	123 $\pm$ 19,5**	92 $\pm$ 11,9	48 $\pm$ 6,4

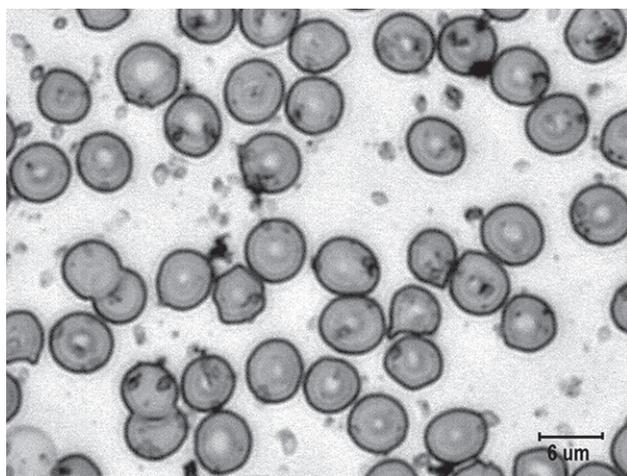
**Примечание.** Статистическая значимость различий рассчитана по *t*-критерию Стьюдента. \*  $p < 0,05$  в сравнении с контролем. \*\*  $p < 0,01$  в сравнении с контролем.

**Note.** Significance was calculated using Student's *t*-test. \* $p < 0.05$  compared with control. \*\* $p < 0.01$  compared with control.

и крупные гранулы катехоламинов. Количество мелких гранул составило  $40 \pm 7,1$  шт., средних —  $72 \pm 16,1$  шт., крупных  $41 \pm 5,9$  шт. Общее число гранул катехоламинов на поверхности 40 эритроцитов в контрольной серии равнялось 145–153 шт.

Введение анаприлина сопровождалось снижением числа гранул катехоламинов всех размеров: мелких — в 1,7 раза, средних — в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), крупных — в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ). Суммарное число гранул катехоламинов сократилось до  $67 \pm 8,9$  шт., или в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ) (табл. 2, рис. 2). Столь резкое снижение числа гранул катехоламинов после введения  $\beta$ -адреноблокатора подтвердило, что гранулы на поверхности эритроцитов связаны именно с  $\beta$ -адренорецепторами их мембран. Следует подчеркнуть, что после введения анаприлина число гранул катехоламинов уменьшилось в основном за счёт гранул среднего и крупного размера, число мелких гранул изменилось в меньшей степени.

Согласно данным табл. 2 и рис. 3, у крыс, перенёсших острый стресс, число гранул малых размеров увеличилось в 3 раза ( $p < 0,01$ ), средних — в 1,3 раза по сравнению с контролем, но число гранул крупных размеров почти не изменилось. Общее число гранул катехоламинов в условиях стресса достигло  $263 \pm 36,7$  шт., что было почти вдвое больше, чем при спокойном бодрствовании ( $p < 0,05$ ). Ориентируясь на эти значения, можно предполагать почти двукратный прирост концентрации катехоламинов в крови при стрессе. Резкое повышение количества мелких гранул катехоламинов, вероятно, свидетельствовало об увеличении числа мест их связывания на мембране эритроцитов.

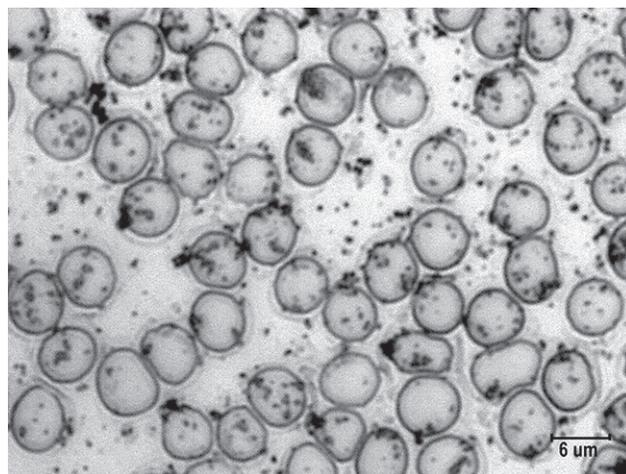


**Рис. 2.** Гранулы катехоламинов на поверхности эритроцитов в мазках крови крыс после введения блокатора  $\beta$ -адренорецепторов. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Ув.  $\times 4000$ .

**Fig. 2.** Granules of catecholamines on the surface of erythrocytes in the blood smears of rats after the administration of a  $\beta$ -adrenergic receptor blocker. Impregnation with silver nitrate and final staining with eosin. Magnification,  $\times 4000$ .

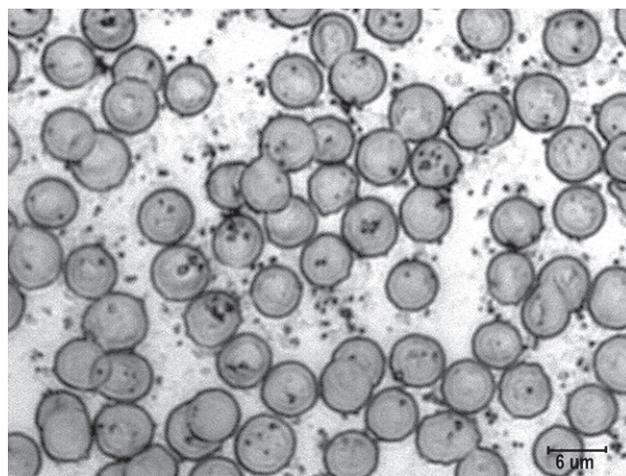
Рост числа гранул катехоламинов на эритроцитах в условиях острого стресса также говорит в пользу адренергической природы гранул и согласуется с представлениями о повышении уровня катехоламинов в крови при стрессе и ростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) в условиях той же модели стресса [14].

Введение препарата, стимулирующего НАС и обмен катехоламинов, отразилось на их связывании эритроцитами. Согласно рис. 4 и табл. 3, общее число гранул



**Рис. 3.** Гранулы катехоламинов на поверхности эритроцитов в мазках крови крыс в условии острого стресса. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Ув.  $\times 4000$ .

**Fig. 3.** Granules of catecholamines on the surface of erythrocytes in the blood smears of rats under acute stress. Impregnation with silver nitrate and final staining with eosin. Magnification,  $\times 4000$ .



**Рис. 4.** Гранулы катехоламинов на поверхности эритроцитов в мазках крови крыс на фоне стимуляции норадренергической системы. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Ув.  $\times 4000$ .

**Fig. 4.** Granules of catecholamines on the surface of erythrocytes in the blood smears of rats during the stimulation of the noradrenergic system. Impregnation with silver nitrate and final staining with eosin. Magnification,  $\times 4000$ .

**Таблица 3.** Изменения числа гранул катехоламинов на эритроцитах крыс в условиях стимуляции норадренергической системы,  $M \pm m$   
**Table 3.** Changes in the number of catecholamine granules on rat erythrocytes under the stimulation of the noradrenergic system,  $M \pm m$

Группа животных / Group of animals	Число гранул, шт. на 40 эритроцитов / Number of granules, pcs. per 40 erythrocytes	В покое / At rest	После введения $\beta$ -адреноблокатора / After administration of a $\beta$ -adrenergic blocker	Острый стресс / Acute stress
Контроль ( $n=6$ ) / Control	Общее количество / Total number	146 $\pm$ 18,0	67 $\pm$ 8,9**	263 $\pm$ 36,7*
	Малые / Small	40 $\pm$ 7,1	23 $\pm$ 3,9	123 $\pm$ 19,5**
	Средние / Medium	72 $\pm$ 16,1	26 $\pm$ 4,4*	92 $\pm$ 11,9
	Крупные / Large	41 $\pm$ 5,9	18 $\pm$ 3,9**	48 $\pm$ 6,4
Стимуляция НАС ( $n=6$ ) / NAS stimulation	Общее количество / Total number	117 $\pm$ 8,4	54 $\pm$ 16,1**	137 $\pm$ 6,6##
	Малые / Small	26 $\pm$ 2,3	25 $\pm$ 8,4	70 $\pm$ 6,4***. ##
	Средние / Medium	51 $\pm$ 4,9	24 $\pm$ 6,7**	43 $\pm$ 4,6##
	Крупные / Large	40 $\pm$ 5,9	5 $\pm$ 1,6***. ##	24 $\pm$ 3,6*. ##

**Примечание.** Статистическая значимость различий рассчитана по t-критерию Стьюдента.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с состоянием покоя. \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с состоянием покоя. \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с состоянием покоя. #  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим контролем. ##  $p < 0,01$  по сравнению с соответствующим контролем. ###  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим контролем.

**Note.** Significance was calculated using Student's t-test.

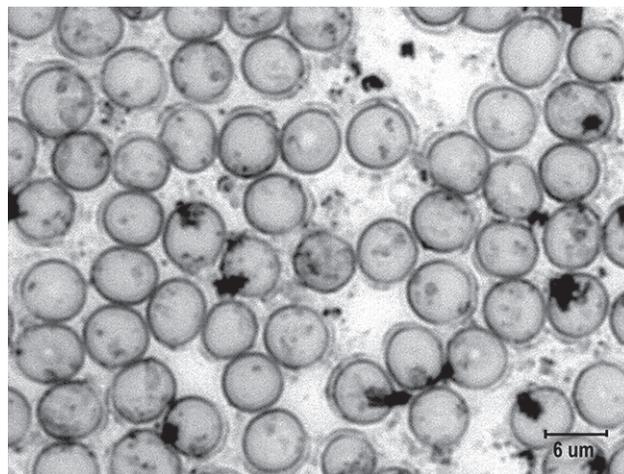
\*  $p < 0,05$  compared with rest. \*\*  $p < 0,01$  compared with rest. \*\*\*  $p < 0,001$  compared with rest. #  $p < 0,05$  compared with corresponding control. ##  $p < 0,01$  compared with corresponding control. ###  $p < 0,001$  compared with corresponding control.

катехоламинов оказалось равным 117 $\pm$ 8,4 шт., что ниже контрольного на 20% ( $p < 0,1$ ). Такое сокращение общего числа гранул определялось уменьшением количества малых гранул на 35% и средних на 29,2%, число крупных гранул не изменилось.

Введение блокатора  $\beta$ -адренорецепторов крысам со стимуляцией НАС привело к снижению числа гранул катехоламинов на эритроцитах в 2,1 раза, или до 54 $\pm$ 16,1 ( $p < 0,01$ ). Особенно резко сократилось число крупных гранул (в 8 раз,  $p < 0,001$ ), число гранул средних размеров снизилось в 2 раза ( $p < 0,01$ ), и только количество мелких гранул почти не изменилось. Поэтому в мазках преобладали гранулы малых и средних размеров (табл. 3, рис. 5).

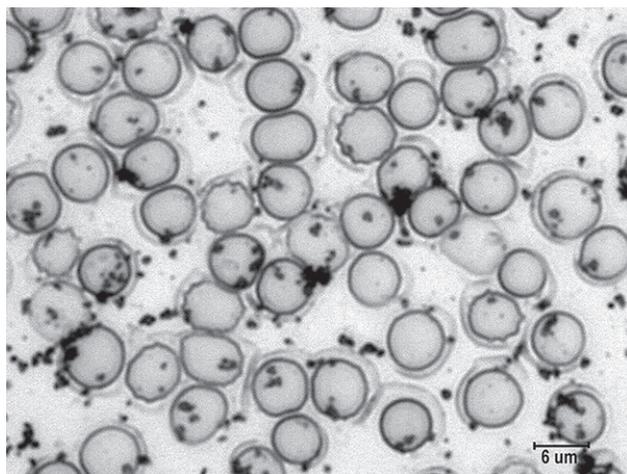
После перенесённого стресса число гранул катехоламинов на эритроцитах у крыс со стимуляцией НАС выросло всего на 20 шт., или на 17%. Прирост определялся увеличением количества малых гранул на 170% ( $p < 0,05$ ). Число гранул средних и крупных размеров, напротив, сократилось по сравнению с состоянием покоя на 15 и 40% соответственно. Именно из-за разнонаправленного изменения числа гранул разных размеров стресс-индуцированный прирост их общего количества на фоне активации НАС оказался небольшим, а фактическая величина на 48% ниже ( $p < 0,01$ ), чем в соответствующей контрольной серии. Количество гранул каждого размерного ряда у животных с активацией НАС было меньше контрольного: малых на 43% ( $p < 0,05$ ), средних на 53% и крупных на 50% ( $p < 0,01$ , рис. 6).

Очевидно, в условиях острого стресса различия между серией со стимуляцией НАС и контролем стали существеннее как по степени прироста, так по абсолютным величинам числа гранул катехоламинов на эритроцитах. Снижение связывания катехоламинов на эритроцитах



**Рис. 5.** Гранулы катехоламинов на поверхности эритроцитов в мазках крови крыс при блокаде  $\beta$ -адренорецепторов на фоне стимуляции норадренергической системы. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Ув.  $\times 4000$ .

**Fig. 5.** Granules of catecholamines on the surface of erythrocytes in the blood smears of rats with blockade of  $\beta$ -adrenergic receptors during the stimulation of the noradrenergic system. Impregnation with silver nitrate and final staining with eosin. Magnification,  $\times 4000$ .



**Рис. 6.** Гранулы катехоламинов на поверхности эритроцитов в мазках крови крыс при остром стрессе на фоне стимуляции норадренергической системы. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Ув.  $\times 4000$ .

**Fig. 6.** Granules of catecholamines on the surface of erythrocytes in the blood smears of rats under acute stress during the stimulation of the noradrenergic system. Impregnation with silver nitrate and final staining with eosin. Magnification,  $\times 4000$ .

может свидетельствовать о перестройке их рецепции в результате стимуляции НАС.

Необходимо отметить, что в ходе исследований, наряду с определением числа гранул катехоламинов на эритроцитах, у животных с активацией и блокадой адренергических механизмов регистрировали ЧСС. Анализ выявил чёткую корреляцию между числом гранул и ЧСС в условиях экспериментальных воздействий:  $r=0,41$ ,  $p < 0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Переходя к обсуждению полученных данных, необходимо ещё раз отметить, что возможность связывания катехоламинов эритроцитами показана рядом авторов, которые с помощью различных методов доказали наличие адренорецепторов на мембране эритроцитов и обнаружили изменение свойств эритроцитов под влиянием катехоламинов [1, 3–8, 12, 14].

Авторы метода, использованного нами в работе [1], доказали увеличение количества гранул на эритроцитах после введения в организм адреналина в различных дозах. В этой, а также других работах [12] показано разнообразие гранул катехоламинов по размерам, а фактические величины гранул достигают 2 мкм, что согласуется с нашими данными. По нашим собственным наблюдениям у крыс в состоянии спокойного бодрствования количество гранул катехоламинов на эритроцитах невелико и достигает примерно 150 шт. на 40 эритроцитов. В большинстве своём это гранулы средних размеров, гранулы малых и крупных размеров обнаруживаются почти вдвое реже.

После введения  $\beta$ -адреноблокатора число гранул ожидаемо снизилось более чем в два раза, особенно сократилось число гранул среднего и крупного пула. Это подтверждает связь гранул на эритроцитах с  $\beta$ -адренорецепторами их мембран и свидетельствует об адренергической природе гранул. Очевидно, что рецепторные молекулы, вступив во взаимодействие с анаприлином, оказались неспособными связывать естественные лиганды катехоламины, что привело к быстрому снижению числа гранул на эритроцитах.

В свою очередь, при стрессе число гранул катехоламинов на эритроцитах выросло почти в два раза, что также свидетельствует в пользу адренергической природы гранул. Важно отметить, что этот рост происходил за счёт резкого увеличения количества мелких гранул, в то время как число средних и крупных гранул изменилось мало. С учётом данных [1, 12] полагаем, что прирост числа мелких гранул при стрессе может являться признаком сенситизации мембран эритроцитов (а также клеток других тканей) к катехоламинам. Возможный механизм сенситизации в этом случае — встраивание в мембраны рецепторных молекул, которые могут находиться в плазме крови в свободной форме [2], не исключены и другие механизмы.

Важно отметить, что:

- 1) самым мобильным является пул мелких гранул катехоламинов, численность которых изменяется при блокаде  $\beta$ -адренорецепторов и особенно при остром стрессе;
- 2) пулы крупных и средних гранул при воздействии на адренергические механизмы относительно стабильны, в большей степени число крупных гранул изменяется при блокаде  $\beta$ -адренорецепторов, чем в условиях острого стресса.

С учётом выявленных закономерностей и данных литературы [1] можно предположить, что мелкие гранулы и изменение их количества отражает специфическое связывание катехоламинов на эритроцитах с последующим проведением адренергических сигналов к белкам цитоскелета, прочность связей между которыми очень важна для функционирования эритроцитов [6, 10]. Крупные гранулы скорее всего являются результатом неспецифического связывания катехоламинов для осуществления их транспорта [10].

Стимуляция НАС способна вызвать повышение обмена катехоламинов в организме [9, 15] с возможным изменением их рецепции клетками. Несмотря на то что подобные перестройки в организме — тонкий и сложный процесс, посредством применения цитологического метода обнаружено небольшое (порядка 20%) снижение числа гранул на эритроцитах в результате стимуляции НАС. Это снижение произошло за счёт уменьшения количества гранул малого и среднего размера. Считаем, что с помощью цитологического метода удалось выявить изменения в связывании катехоламинов эритроцитами, обусловленные развитием десенситизации адренорецепторов в ответ

на повышение концентрации катехоламинов в крови при стимуляции НАС. Непосредственный механизм десенситизации адренорецепторов может реализовываться за счёт интернализации молекулы вглубь мембраны или под неё [9], либо «сбрасывания» рецепторных молекул, которые могут находиться в плазме крови в свободной форме и затем встраиваться в мембраны других клеток [2]. Факт изменения рецепции катехоламинов эритроцитами в серии со стимуляцией НАС подтверждается тем, что, наряду со снижением числа гранул, у этих животных происходит повышение адренореактивности эритроцитов [14].

Эксперименты с введением  $\beta$ -адреноблокатора показали, что на фоне активации НАС число гранул катехоламинов на эритроцитах достигает ещё меньших значений, чем в контрольной серии за счёт сокращения числа крупных гранул. Пул малых гранул не изменяется, возможно, это отражает некую стабилизацию специфического связывания катехоламинов, минимально необходимого для нормального функционирования эритроцитов.

В условиях острого стресса у крыс со стимуляцией НАС общее число гранул катехоламинов увеличилось незначительно, что подтверждает предположение о десенситизации мембран эритроцитов к катехоламинам. Тем не менее число мелких гранул, пусть и в меньшей мере, но увеличилось, следовательно, способность связывать катехоламины в ситуации стрессогенного нарастания их концентрации сохранилась, предположительно, за счёт мобильного пула адренорецепторов [2]. Причины снижения количества крупных и средних гранул на эритроцитах в этой серии требуют дополнительного изучения. Но в целом уменьшение числа гранул на эритроцитах при хронической стимуляции НАС свидетельствует о развитии десенситизации адренорецепторов, т.е. демонстрирует возможность достаточно быстрой перестройки рецепторного аппарата эритроцитов в ответ на изменения активности адренергического канала регуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число гранул катехоламинов на эритроцитах интактных животных в среднем составляет 145–155 шт. на 40 эритроцитов, при этом чаще встречаются гранулы средних размеров (0,6–0,9 мкм), малые (0,3–0,6 мкм) и крупные (0,9–2 мкм) обнаруживаются реже. В результате введения блокатора  $\beta$ -адренорецепторов число гранул катехоламинов на эритроцитах снижается более чем в 2 раза, а при моделировании острого стресса повышается почти вдвое. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов в большей степени снижает число крупных и средних гранул,

а в условиях острого стресса значительно повышается количество мелких гранул, что может отражать специфичность связывания катехоламинов на эритроцитах. Активация НАС потенцирует небольшое (до 20%) снижение числа гранул катехоламинов преимущественно малых размеров, на эритроцитах, что может рассматриваться как признак развития десенситизации адренорецепторов. В свою очередь, меньшая степень сдвигов и низкое количество гранул при блокаде  $\beta$ -адренорецепторов и остром стрессе подтверждают факт развития десенситизации мембран эритроцитов к катехоламинам на фоне стимуляции НАС. Характер и направленность изменений числа гранул катехоламинов, согласующиеся с представлениями об эффектах активации и блокады адренергических структур, подтверждают, что цитологический метод с импрегнацией достаточно чувствителен и позволяет проследить динамику связывания катехоламинов эритроцитами при различных состояниях организма и его регуляторного аппарата.

## 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.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: концепция и дизайн исследования — Е.В. Курьянова; сбор и обработка материала — А.В. Трясучев; статистическая обработка данных — Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев; анализ и интерпретация данных — Е.В. Курьянова, Д.Л. Тёпый; написание текста — Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев.

**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.** All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published). The concept and design of the study — E.V. Kuryanova; collection and processing of material — A.V. Tryasuchev; statistical data processing — E.V. Kuryanova, A.V. Tryasuchev; data analysis and interpretation — E.V. Kuryanova, D.L. Teply; writing the text — E.V. Kuryanova, A.V. Tryasuchev.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент СССР на изобретение № 1730555/ 03.07.1989. Бюл. №16. Астафьева О.Г., Вилкова Е.Е. Способ цитологического определения катехоламинов в эритроцитах. Режим доступа: [https://yandex.ru/patents/doc/SU1730555A1\\_19920430](https://yandex.ru/patents/doc/SU1730555A1_19920430). Дата обращения: 21.09.2022.
2. Дворянский С.А., Циркин В.И. Развитие представлений об эндогенных модуляторах  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивности // Вятский медицинский вестник. 2003. № 4. С. 23–27.
3. Манухин Б.Н., Смурова Е.А., Нестерова Л.А. Закономерности связывания 3H-пропранолола  $\beta$ -адренорецепторами эритроцитов крыс // Доклады Академии Наук. 1993. Т. 332, № 3. С. 388–390.
4. Adderley S.P., Sridharan M., Bowles E.A., et al. Protein kinases A and C regulate receptor-mediated increases in cAMP in rabbit erythrocytes // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010. Vol. 298, N 2. P. H587–593. doi: 10.1152/ajpheart.00975.2009
5. Hines P.C., Zen Q., Burney S.N., et al. Novel epinephrine and cyclic AMP-mediated activation of BCAM/Lu-dependent sickle (SS) RBC adhesion // *Blood*. 2003. Vol. 101, N 8. P. 3281–3287. doi: 10.1182/blood-2001-12-0289
6. Skorkina M.Yu. Physiological features of blood's system of frogs *Rana Ridibunda Pall.* In: Lambert H. (editor). *Frogs: Genetic Diversity, Neural Development and Ecological Implications*. New York: Nova, 2014. P. 137–178.
7. Peng W., Ding F., Peng Y.K., Xie Y. Biological effects of  $\alpha$ -adrenergic phentolamine on erythrocyte hemeprotein: Molecular insights from biorecognition behavior, protein dynamics and flexibility // *J Photochem Photobiol B*. 2017. Vol. 171. P. 75–84. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.04.035
8. Zambrano P., Suwalsky M., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K.  $\alpha$ 1-and  $\beta$ -adrenergic antagonist labetalol induces morphological changes in human erythrocytes // *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. Vol. 503, N 1. P. 209–214. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.004
9. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Companies, 2012. 1245 p.
10. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. Структурно-функциональная характеристика мембран эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 3. С. 334–354.
11. Yeow N., Tabor R.F., Garnier G. Atomic force microscopy: From red blood cells to immunohaematology // *Adv Colloid Interface Sci*. 2017. Vol. 249. P. 149–162. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.011
12. Зиновьев С.В., Целуйко С.С. Цитохимическая характеристика эритроцитов при экспериментальном антиортоstaticком вывешивании крыс // Амурский медицинский журнал. 2017. № 2 (18). С. 54–57. doi: 10.22448/AMJ.2017.2.54-57
13. Girish V., Vijayalakshmi A. Affordable image analysis using NIH Image/ImageJ // *Indian J Cancer*. 2004. Vol. 41, N 1. P. 47.
14. Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О., Тёплый Д.Л. Особенности стресс-индуцированных изменений сердечного ритма, адренореактивности эритроцитов и свободнорадикальных процессов в крови на фоне стимуляции центральных нейромедиаторных систем // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37, № 1. С. 11–20.
15. Spasojević N., Gavrilović L., Dronjak S. Different behavioral effects of maprotiline and fluxilan in rats // *Arch Biol Sci*. 2008. Vol. 60, N 1. P. 33–39. doi: 10.2298/ABS0801033S

## REFERENCES

1. Patent SU №1730555/ 03.07.1989. Byul. №34. Astafieva OG, Vilkova EE. Sposob tsitologicheskogo opredeleniya katekholaminov v eritrotsitakh. Available from: [https://yandex.ru/patents/doc/SU1730555A1\\_19920430](https://yandex.ru/patents/doc/SU1730555A1_19920430) (In Russ).
2. Dvoryanskiy SA, Tsirkin VI. The development of ideas about endogenous modulators of  $\beta$ -adrenoi M-cholinergic reactivity. *Vyatka Medical Bulletin*. 2003;(4):23–27. (In Russ).
3. Manukhin BN, Smurova EA, Nesterova LA. Patterns of 3H-propranolol binding by rat erythrocyte  $\beta$ -adrenergic receptors. *Reports of the Academy of Sciences*. 1993;332(3):388–390. (In Russ).
4. Adderley SP, Sridharan M, Bowles EA, et al. Protein kinases A and C regulate receptor-mediated increases in cAMP in rabbit erythrocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(2):H587–593. doi: 10.1152/ajpheart.00975.2009
5. Hines PC, Zen Q, Burney SN, et al. Novel epinephrine and cyclic AMP-mediated activation of BCAM/Lu-dependent sickle (SS) RBC adhesion. *Blood*. 2003;101(8):3281–3287. doi: 10.1182/blood-2001-12-0289
6. Skorkina MYu. Physiological features of blood's system of frogs *Rana Ridibunda Pall.* In: Lambert H. (editor). *Frogs: Genetic Diversity, Neural Development and Ecological Implications*. New York: Nova; 2014. P:137–178.
7. Peng W, Ding F, Peng YK, Xie Y. Biological effects of  $\alpha$ -adrenergic phentolamine on erythrocyte hemeprotein: Molecular insights from biorecognition behavior, protein dynamics and flexibility. *J Photochem Photobiol B*. 2017;171:75–84. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.04.035
8. Zambrano P, Suwalsky M, Jemiola-Rzeminska M, Strzalka K.  $\alpha$ 1-and  $\beta$ -adrenergic antagonist labetalol induces morphological changes in human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(1):209–214. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.004
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Companies; 2012. 1245 p.
10. Borovskaya MK, Kuznetsova EE, Gorohova VG. Structural and functional characteristics of erythrocyte membranes and its change in pathologies of different genesis. *Bulletin of VSNC SO RAMN*. 2010;(3):334–354. (In Russ).
11. Yeow N, Tabor RF, Garnier G. Atomic force microscopy: From red blood cells to immunohaematology. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;249:149–162. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.011
12. Zinoviev SV, Tseluiko SS. Cytochemical characteristics of red blood cells in experimental anti-orthostatic rats. *Amur Medical Journal*. 2017;(2):54–57. (In Russ). doi: 10.22448/AMJ.2017.2.54-57
13. Girish V, Vijayalakshmi A. Affordable image analysis using NIH Image/ImageJ. *Indian J Cancer*. 2004;41(1):47.
14. Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Teply DL. Features of stress-induced changes in heart rhythm, red blood cell adrenergic reactivity and free radical processes in the blood during stimulation of central neurotransmitter systems. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(1):11–20. (In Russ).
15. Spasojević N, Gavrilović L, Dronjak S. Different behavioral effects of maprotiline and fluxilan in rats. *Arch Biol Sci*. 2008;60(1):33–39. doi: 10.2298/ABS0801033S

## ОБ АВТОРАХ

\* **Курьянова Евгения Владимировна**, д.б.н., профессор;  
адрес: 414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20а;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9388-5618>;  
elibrary SPIN: 2782-7749; e-mail: fyzevk@rambler.ru

**Трясучев Андрей Валерьевич**, к.б.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2850-0950>;  
elibrary SPIN: 1545-2475; e-mail: tryandval@mail.ru

**Тёплый Давид Львович**, д.б.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5764-6940>;  
elibrary SPIN: 4875-6106; e-mail: fyzevk@rambler.ru

## AUTHOR INFO

\* **Evgeniya V. Kuryanova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
address: 20a, Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9388-5618>;  
elibrary SPIN: 2782-7749; e-mail: fyzevk@rambler.ru

**Andrey V. Tryasuchev**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2850-0950>;  
elibrary SPIN: 1545-2475; e-mail: tryandval@mail.ru

**David L. Teply**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5764-6940>;  
elibrary SPIN: 4875-6106; e-mail: fyzevk@rambler.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110837>

## **Состояние и перспективы традиционных и инновационных методов преподавания гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском вузе (дискуссионные аспекты)**

Н.Н. Шевлюк, А.А. Стадников, Е.В. Блинова

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

### **АННОТАЦИЯ**

Отличительной особенностью современного высшего образования является компетентностный подход, предполагающий освоение студентами компетенций, необходимых в будущей профессиональной деятельности. При этом значимыми являются формирование как общекультурных, так и профессиональных компетенций. Роль морфологических дисциплин заключается в формировании базовых фундаментальных знаний, составляющих основу формирования профессиональных компетенций.

**Цель** настоящей работы — анализ роли, значимости и эффективности традиционных и инновационных методов обучения в современных условиях при изучении гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском вузе.

Многолетний опыт показал, что оптимальной является интеграция инновационных методов обучения в существующую традиционную российскую модель с обязательным сохранением всего положительного опыта, который накопила отечественная высшая школа. При этом традиционную модель следует рассматривать не столько как резерв консерватизма, сколько как фундаментальную базу для инновационных преобразований.

**Ключевые слова:** преподавание; медицинский вуз; гистология; цитология; эмбриология.

### **Как цитировать:**

Шевлюк Н.Н., Стадников А.А., Блинова Е.В. Состояние и перспективы традиционных и инновационных методов преподавания гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском вузе (дискуссионные аспекты) // Морфология. 2021. Т. 159, № 4. С. 171–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110837>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110837>

# The state and prospects of traditional and innovative methods in the teaching of histology, cytology and embryology in a medical university (debatable aspects)

Nikolai N. Shevlyuk, Aleksandr A. Stadnikov, Elena V. Blinova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

## ABSTRACT

A distinctive feature of modern higher education is a competency-based approach, which involves the development of students in the competencies necessary for their future professional activities. Moreover, the formation of both general cultural and professional competencies is significant. Morphological disciplines play a role in formation of fundamental knowledge, which serves as the basis for the development of professional competencies.

The study aimed to analyze the role, significance, and effectiveness of traditional and innovative teaching methods in modern conditions in the study of histology, cytology, and embryology at a medical university.

Accumulated experience has shown that the integration of innovative teaching methods into the existing traditional Russian model is optimal with all the positives that the national high school has accumulated, whereas the traditional model should be viewed not only as a reserve of conservatism, but as a fundamental basis for innovative transformations.

**Keywords:** teaching; medical school; histology; cytology; embryology.

## To cite this article:

Shevlyuk NN, Stadnikov AA, Blinova EV. The state and prospects of traditional and innovative methods in the teaching of histology, cytology and embryology in a medical university (debatable aspects). *Morphology*. 2021;159(4):171–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110837>

Received: 17.11.2020

Accepted: 05.03.2021

Published: 29.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Внедрение цифровых технологий в различных отраслях экономики не могло не затронуть и сферу образования. Вызовы времени привели к необходимости очередного реформирования российского образования вообще и медицинского в частности.

Отличительной особенностью современного высшего образования является компетентностный подход, предполагающий освоение студентами компетенций, необходимых в будущей профессиональной деятельности. При этом значимыми являются формирование как общекультурных, так и профессиональных компетенций. Следует иметь в виду, что компетенции, как правило, формируются в ходе освоения комплекса дисциплин, т.е. являются результатом междисциплинарного подхода. Роль морфологических дисциплин заключается в формировании базовых фундаментальных знаний, составляющих основу формирования профессиональных компетенций [1–6]. Следует подчеркнуть, что современная система образования не свободна от жёстких форм и структур предшествующих периодов.

**Целью** настоящей работы является анализ роли, значимости и эффективности традиционных и инновационных методов обучения в современных условиях при изучении гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском вузе.

### Мультимедиа в преподавании медицинских дисциплин

В основу работы положен анализ многолетнего опыта преподавания гистологии, цитологии и эмбриологии в Оренбургском государственном медицинском университете.

В ходе реформирования образования существенно изменились роль и значимость основных форм и методов учебного процесса. Лекция, являющаяся наиболее старой формой преподавания (её история насчитывает много сотен лет), традиционно считавшаяся одной из основных форм организации учебного процесса и в то же время одним из основных методов передачи знаний, в настоящее время утратила значение ведущей формы и метода обучения. Чтение лекций всегда велось наиболее квалифицированными преподавателями кафедр — профессорами и доцентами. Именно лекция в процессе реформирования образования оказалась наиболее «пострадавшей» формой обучения [7]. В связи с сокращением более чем в два раза контактных часов, отводимых на лекционное преподавание, перед кафедральным коллективом возникла задача тщательного полного пересмотра лекционного курса дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология». В результате реализации этой задачи были отобраны наиболее сложные темы дисциплины, которые стали преподаваться обучающимся в виде проблемных лекций. При этом проблемная лекция строится таким образом,

чтобы процесс обучения приближался к поисковой, исследовательской деятельности.

Э.Ф. Баринов утверждал [8], что широкое использование мультимедийных презентаций в рамках лекционного процесса ограничивает эффективность лекционного курса, и, согласно его представлениям, мультимедийные технологии следует использовать в виде 2–3-минутных фрагментов в ходе лекции. Средства мультимедиа в учебном процессе на морфологических кафедрах медицинских вузов должны занимать важное, но не главное место [5].

Авторы статьи, исходя из психологических особенностей восприятия учебного материала (нынешние школьники и студенты лучше воспринимают информацию в виде клипов) также полагают, что длительность обучающих видеоматериалов на лекциях должна ограничиваться несколькими (3–5) минутами. При этом количество таких видеоматериалов на различных лекциях может существенно варьировать. Такая подача материала — в виде отдельных блоков — предпочтительнее отдельной видеолекции длительностью 45 или 90 мин, поскольку она позволяет быстрее обновлять содержание лекционного материала, при необходимости видоизменять, перестраивать лекцию, а не создавать полностью новую. Такая структура занятия сохраняет достоинства традиционной лекции и приобретает новые позитивные свойства в плане улучшения наглядности. На наш взгляд, пока ещё не доказана более высокая эффективность преимущественно мультимедийных лекций перед традиционными лекциями «мелового периода». При этом само определение «мультимедийные лекции» нуждается в серьёзном и доказательном обосновании.

По нашему мнению, мультимедийная лекция — это форма организации учебного процесса, сочетающая традиционную лекцию и мультимедийную презентацию и позволяющая использовать разнообразные формы представления учебной информации (текстовый, графический, аудиовизуальный), объединённые в единую структуру, что позволяет донести учебный материал в максимально наглядном и легко воспринимаемом виде. Электронные презентации, применяемые в учебном процессе, по нашему мнению, являются лишь вспомогательными информационными технологиями, так как ведущая роль в процессе профессиональной подготовки обучающихся остаётся за личностью лектора.

Также следует отметить, что подготовка полноценных высококачественных видеолекций силами только преподавателей кафедр — задача маловыполнимая. Для этих целей необходимо привлекать специалистов из электронных средств массовой информации и рекламного бизнеса, а это требует больших финансовых затрат.

В американских вузах существует практика предварительного знакомства студентов с текстом лекции (её презентацией) перед её слушанием [9, 10]. Сможет ли российский профессор подготовить каждую свою лекцию в таком виде, чтобы с ней мог знакомиться студент

перед лекцией, если учесть, что годовая аудиторная нагрузка российского профессора примерно в 4 раза выше, чем у его американского коллеги?

### Самостоятельная работа студентов

В современных условиях на первое место в учебном процессе выдвинулась самостоятельная работа обучающихся. Как один из методов организации учебного процесса самостоятельная работа студентов возникла в российской высшей медицинской школе ещё в XIX в., когда в условиях преимущественно лекционного преподавания стала расширяться практическая направленность обучения.

В связи с резким сокращением аудиторных часов произошёл некоторый перенос в характере самостоятельной работы студентов в сторону теоретических методов самостоятельной работы в ущерб практическим, а аудиторная самостоятельная работа предполагает преимущественно практическую направленность, которая ориентирована на формирование более высокого уровня освоения различных компетенций. В связи с этим кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета провела большую работу по организации внеаудиторного самостоятельного обучения, в котором основной упор был сделан на самостоятельное изучение гистологических препаратов с использованием кафедрального банка и кафедральной электронной базы данных препаратов. В качестве дополнительных видов самостоятельной внеаудиторной работы были предложены подготовка рефератов и презентаций к учебным конференциям. При этом в качестве одной из причин, не позволяющих обеспечивать эффективность внеаудиторной самостоятельной работы, является несовершенство организационных форм её обеспечения и контроля.

В связи с сокращением контактных часов наиболее «пострадавшими» оказались разделы дисциплины «Цитология» и «Эмбриология». С целью формирования у студентов 2-го курса лечебного факультета качественных знаний по этим разделам на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета были разработаны вариативные дисциплины «Морфогенез и регенерация клеток и тканей» и «Стволовые клетки и репаративная регенерация тканей и органов».

### Компьютерные технологии в преподавании медицинских дисциплин

Как следствие дефицита препаратов и микроскопов — попытки перехода на изучение виртуальных объектов на многих кафедрах гистологии (на основе технологии WSI — whole-slide imaging). Так, А.В. Павлов [11] утверждает, что виртуальная микроскопия способна полностью воспроизвести алгоритм изучения микроскопических структур с помощью светового микроскопа

и обеспечить доступ всех обучающихся к наиболее качественным образцам.

Также необходимо отметить, что в учебном плане, предоставленном кафедре (кафедрам), отсутствуют часы на организацию самостоятельной работы студентов в процессе подготовки к сдаче экзаменов.

Как показывает опыт нашей кафедры, наиболее распространёнными интерактивными формами на морфологических кафедрах являются:

- самостоятельное изучение гистологических препаратов и электронных микрофотографий;
- учебные конференции;
- решение ситуационных задач;
- круглые столы;
- обсуждение сложных и дискуссионных вопросов и проблем;
- организация и проведение олимпиад;
- интерактивные проблемные лекции с применением видеоматериалов (мультимедийных презентаций, которые используются на лекциях в виде 2–5-минутных фрагментов в ходе лекции).

У компьютерных технологий изучения биологических объектов есть свои неоспоримые преимущества. Прежде всего это предполагаемая возможность изучения структуры биологических объектов (гистологических препаратов и электронограмм) внеаудиторно, без использования микроскопов, а также возможность самостоятельно планировать график своей работы.

### Проблемы применения инновационных методов в преподавании

Наименее изучены аспекты отрицательных воздействий инновационных методов в обучении на эффективность образовательного процесса. Обозначим наиболее проблемные вопросы использования инновационных методов в преподавании дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология»:

- Тожественна ли наглядность натуральных биологических объектов и электронных баз данных (электронный банк гистологических препаратов)?
- Обеспечит ли усвоение всё возрастающего объёма научных знаний преподавание дисциплины в условиях сниженного количества часов, отводимых на аудиторные занятия, с перенесением акцента на самостоятельную индивидуальную работу?
- Пойдёт ли на пользу обучаемым снижение времени общения с преподавателями?
- Обеспечит ли это эффективную интеграцию студентами объёмов знаний, полученных аудиторно и внеаудиторно?
- Тожественны ли традиционное аудиторное изучение предмета в присутствии преподавателя и дистанционное изучение этого же материала?

Всем известно, какой уровень подготовки у специалистов, обучающихся заочно.

Все эти сложности отмечаются на фоне произошедшей в последние годы смены ценностных ориентиров молодёжи, приведшей к снижению мотивация обучения на таких специальностях, которые требуют больших затрат времени на освоение профессии (это свойственно обучению на всех факультетах медвузов).

Советское школьное биологическое образование было одним из лучших в мире. Школьные реформы последних лет привели к тому, что изучение химии и биологии было сокращено, теперь в медицинские вузы стали приходиться студенты, которые плохо подготовлены к пониманию сложных медико-биологических проблем и закономерностей, на которых базируется медицинское образование.

### Организация научно-исследовательской работы студентов

На фоне значительного снижения уровня общей подготовки абитуриентов (а также и выпускников вузов) существенное значение приобретает индивидуальная работа с успешно успевающими студентами. Важнейшей формой организации познавательной деятельности таких студентов является их научно-исследовательская работа (НИР). Участие в ней отвечает запросам активно обучающихся студентов, желанию практической реализации своей успешности на додипломном уровне, стремлению на ранних этапах подготовки будущего врача освоить доступные в данным момент профессиональные компетенции. НИР стала оптимальной формой развивающего проблемного обучения и одним из видов работ проблемно-поискового характера и факторов повышения качества обучения.

Одним из важнейших результатов НИР является повышение мотивации обучения (что немаловажно в условиях не очень высокой мотивации обучающихся на младших курсах). При выполнении НИР студент из пассивного становится активным участником учебного процесса.

Одной из важнейших проблем современного образования является создание качественной учебной литературы. Так, в дискуссии на 14-м конгрессе международной ассоциации морфологов в сентябре 2018 г. А.П. Киясов и соавт. [12], акцентируя внимание на проблеме стремительного старения учебных, учебно-методических материалов и методических подходов, высказались в пользу электронных учебников в противовес традиционным бумажным. Но во всём ли тождественны традиционные бумажные и электронные учебники?

Однако пользование электронными учебниками сопряжено с большими дополнительными затратами со стороны студентов. Например, за пользование электронной версией любого учебника (при условии соблюдения всех требований закона об авторских правах) издательство за год требует от читателя несколько сотен рублей.

По мнению авторов данной статьи, качественные учебники на бумажных носителях известных отечественных морфологов (Быков В.Л., Банин В.В., Кузнецов С.Л.,

Мушкамбаров Н.Н., Афанасьев Ю.И., Данилов Р.К., Боровая Т.Г., Ноздрин В.И, Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А.) вряд ли сдадут свои позиции перед электронными учебниками и долгое время будут существовать одновременно с электронными.

Ряд авторов [5, 8, 13–15] рассматривают инновационные технологии в преподавании морфологических дисциплин как фактор развития у студентов способностей к самообразованию и контролю и предлагают превратить весь учебный процесс в учебно-исследовательский. Возможно ли это при современном уровне подготовки абитуриентов и объёме аудиторных часов, отведённых на предмет?

От сторонников радикального реформирования образования можно услышать множество мифических концепций, успешно выдаваемых за реальные. Например, психолог Л.В. Петрановская [16] пишет, что 95% того, чему учат в школе, неактуально. Она также утверждает, что никогда в истории не было, чтобы дети разбирались хоть в чём-то лучше, чем взрослые, сейчас это норма.

Искусственно внедряемые в российскую высшую школу заимствованные западные технологические образовательные приёмы [деловые игры, кейсы, ролевые игры, тренинг, театрализация или драматизация, тест-контроль, система письменных (или компьютерных) экзаменов] [9, 10] по существу являются антиподами основных традиционных форм российского образовательного процесса и направлены на их замещение и вытеснение.

Внедрение различных видов игровых технологий в учебный процесс образовательных учреждений разных уровней создаёт у обучаемых иллюзию лёгкости освоения материала достаточно трудоёмких морфологических дисциплин. Однако известно, что освоение обширного терминологического арсенала анатомии либо гистологии невозможно без трудоёмкой утомительной зубрёжки. И, вероятно, применение игровых технологий возможно далеко не на всех занятиях на морфологических кафедрах, а лишь в тех случаях, когда с помощью этих технологий лучше удастся сформировать представления о связях, корреляциях (межорганных, межтканевых, межклеточных).

Преувеличенный оптимизм о возможностях виртуальных технологий в медицинском образовании далеко не бесспорен. В медвузах готовят специалистов, которые будут иметь дело с больными людьми, а не с виртуальным искусственным интеллектом.

Сможет ли преимущественно виртуально (и на основе симуляционных моделей) обученный специалист компетентно осуществлять полноценную практическую деятельность — деятельность по диагностике и лечению болезней человека?

Не совсем согласуется с отдельными положениями Федерального закона № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» внедрение в учебный процесс многих вузов системы рейтинг-контроля, при которой принижается роль экзамена на этапах промежуточной аттестации, когда определяющую роль в выставлении

оценки в зачётную книжку отводится не ответу на экзамене, а текущей успеваемости при изучении предмета.

Безусловно, профессиональное сообщество морфологов медицинских вузов России готово к вызовам времени. На многих кафедрах уже разработаны материалы по многим темам для изучения в условиях удалённого доступа, т.е. внедрено использование элементов дистанционного обучения. Во всех вузах созданы электронные базы данных учебной литературы. В ряде вузов (например, Первый Московский медицинский и Ярославский медицинский университеты) завершена подготовка электронной базы данных по всем рекомендуемым программам гистологическим препаратам [11]. Завершается подготовка полной электронной базы данных гистологических препаратов и на кафедре гистологии Оренбургского государственного медицинского университета. Всё это идёт в русле реализации федеральной программы «Современная цифровая образовательная среда в Российской Федерации». Однако полностью переход на дистанционное обучение на кафедрах морфологического профиля в медвузах вряд ли возможен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование интернет-технологий, позволяющих осуществлять образовательный процесс дистанционно, будет расширяться, однако в морфологических дисциплинах это вряд ли получит такое же развитие, как и в гуманитарных. В медицинском вузе без непосредственного общения с преподавателем не всегда возможно освоить материал по той или иной теме. Дистанционное обучение и дистанционный контроль не могут обеспечить достаточного качества образования выпускников медвузов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куркин А.В., Юй Р.И., Есимова Р.Ж., и др. Реализация клинической направленности преподавания гистологии в медицинских вузах Казахстана // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 12-3. С. 315–317.
2. Одинцова И.А. Перестройка высшего образования и актуальные вопросы преподавания гистологии в медицинском вузе // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. № 3 (43). С. 1–4.
3. Павлов А.В., Гансбургский А.Н. Опыт проектирования современной образовательной среды на кафедре гистологии: подходы, результаты, перспективы // Морфология. 2012. Т. 141, № 2. С. 68–72.
4. Сазонов С.В., Одинцова И.А., Ерофеева Л.М. Проблемы подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации по гистологии, эмбриологии и преподавания этой учебной дисциплины в медицинских вузах // Морфологические ведомости. 2017. Т. 25, № 1. С. 45–48.
5. Хайруллин Р.М. Компьютеризация учебного процесса: внедрение или концепция? // Морфология. 2001. Т. 119, № 3. С. 94–96.

Оптимальным вариантом является интеграция инновационных методов обучения в традиционно существующую российскую модель с обязательным сохранением всего положительного, что накопила отечественная высшая школа.

Противоречия между традициями и инновациями существовали и будут существовать всегда. При этом традиционные методы следует рассматривать не столько как резерв консерватизма, сколько как фундаментальную базу для инновационных преобразований.

## 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.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**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.** All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

6. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Некоторые аспекты учебно-воспитательного процесса на кафедре гистологии медицинского вуза в связи с формированием контингента студентов на основе учёта результатов единого государственного экзамена // Морфология. 2010. Т. 137, № 3. С. 84–86.
7. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Роль лекционной формы преподавания морфологических дисциплин в медицинском вузе в условиях перестройки высшего медицинского образования. История и современные проблемы // Морфология. 2012. Т. 142, № 6. С. 87–90.
8. Баринов Э.Ф. Проблемы реализации лекционного курса при модульной технологии обучения на теоретических кафедрах медицинских вузов // Морфология. 2010. Т. 138, № 6. С. 76–77.
9. Harden R.M. A practical guide for medical teachers. Edinburg, New York: Elsevier Health Sciences, 2009. 435 p.
10. Swanwick T. Understanding medical education: evidence, theory and practice. Oxford: Wiley-Blackwell and ASME, 2010. 464 p.
11. Павлов А.В. Виртуальная микроскопия в преподавании гистологии: от теории к практике // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 211–211a.

12. Киясов А.П., Деев Р.В., Киясова Е.В., Гумерова А.А. Новые вызовы в преподавании морфологии студентам медицинских школ // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 136.

13. Алёшкина О.Ю., Бикбаева Т.С., Загоровская Т.М. Инновационные технологии в преподавании дисциплины «Анатомия человека» // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 15.

14. Баринов Э.Ф., Волков К.С., Герашенко С.Б., и др. Роль мультимедийной обучающей системы в реализации учебного процесса на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии высших

медицинских учебных заведений Украины // Світ медицини та біології. 2014. Т. 10, № 2 (44). С. 209–213.

15. Гордова В.С., Изранов В.А., Казанцева Н.В., и др. Компьютерная анимация при подготовке лекций по гистологии и эмбриологии для студентов медицинских специальностей // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 79.

16. Петрановская Л.В. Мы готовим детей к позавчерашнему миру // Бизнес Online (деловая электронная газета Татарстана). 2018. 15 апреля.

## REFERENCES

1. Kurkin AV, Yui RI, Esimova RZh, et al. Implementation of clinical orientation of histology teaching in medical universities of Kazakhstan. *International Journal of Experiential Education*. 2016;(12-3):315–317. (In Russ).

2. Odintsova IA. Restructuring of higher education and topical issues of teaching histology in medical University. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;(3):1–4. (In Russ).

3. Pavlov AV, Gansburgskiy AN. Experience in designing a modern educational environment at the Department of histology: approaches, results, prospects. *Morphology*. 2012;141(2):68–72. (In Russ).

4. Sazonov SV, Odintsova IA, Erofeeva LM. Problems of training of scientific and pedagogical personnel of higher qualification in histology, embryology and teaching of this discipline in medical universities. *Morphological Statements*. 2017;25(1):45–48. (In Russ).

5. Khairullin RM. Computerization of the educational process: implementation or concept? *Morphology*. 2001;119(3):94–96. (In Russ).

6. Shevlyuk NN, Stadnikov AA. Some aspects of the educational process at the department of histology of medical university in connection with the formation of the contingent of students based on the results of the unified state exam. *Morphology*. 2010;137(3):84–86. (In Russ).

7. Shevlyuk NN, Stadnikov AA. The role of lecture form of teaching morphological disciplines in medical university in the conditions of restructuring of higher medical education. History and contemporary problems. *Morphology*. 2012;142(6):87–90. (In Russ).

8. Barinov EF. Problems of implementation of a lecture course at modular technology of training at theoretical departments of medical universities. *Morphology*. 2010;138(6):76–77. (In Russ).

9. Harden RM. *A practical guide for medical teachers*. Edinburg, New York: Elsevier Health Sciences; 2009. 435 p.

10. Swanwick T. *Understanding medical education: evidence, theory and practice*. Oxford: Wiley-Blackwele and ASME; 2010. 464 p.

11. Pavlov AV. Virtual microscopy in histology teaching: from theory to practice. *Morphology*. 2018;153(3):211–211a. (In Russ).

12. Kiyasov AP, Deev RV, Kiyasova EV, Gumerova AA. New challenges in teaching morphology to medical school students. *Morphology*. 2018;153(3):136. (In Russ).

13. Aleshkina OYu, Bikbaeva TS, Zagorovskaya TM. Innovative technologies in teaching the discipline "Human anatomy". *Morphology*. 2018;153(3):15. (In Russ).

14. Barinov EF, Volkov KS, Gerashhenko SB, et al. The role of multimedia training system in the implementation of the educational process at the departments of histology, Cytology and embryology of higher medical schools of Ukraine. *The World of Medicine and Biology*. 2014;10(2):209–213. (In Russ).

15. Gordova VS, Izranov VA, Kazantseva NV, et al. Computer animation in the preparation of lectures on histology and embryology for students of medical specialties. *Morphology*. 2018;153(3):79. (In Russ).

16. Petranovskaya LV. We are preparing children for the day-old world. *Business Online (business electronic newspaper of Tatarstan)*. 2018 Apr. 15. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Шевлюк Николай Николаевич**, д.б.н., профессор; адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>; elibrary SPIN: 6952-0466; e-mail: k\_histology@orgma.ru

**Стадников Александр Абрамович**, д.б.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6107-0534>; elibrary SPIN: 7678-7721; e-mail: k\_histology@orgma.ru

**Блинова Елена Владиславовна**, к.б.н., доцент; e-mail: k\_histology@orgma.ru

## AUTHOR INFO

\* **Nikolai N. Shevlyuk**, Dr. Sci. (Biol.), Professor; address: 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>; elibrary SPIN: 6952-0466; e-mail: k\_histology@orgma.ru

**Aleksandr A. Stadnikov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6107-0534>; elibrary SPIN: 7678-7721; e-mail: k\_histology@orgma.ru

**Elena V. Blinova**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor; e-mail: k\_histology@orgma.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author