

## Литература

1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г., Симонов И.А. Физиологические и фармакологические особенности эпифизарных пептидов // Экспер. и клин, фарм. - 2001. - Т. 64. - № 4. - С. 73-79.
2. Анисимов В.Н. Возрастные изменения функции эпифиза // Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И. Комарова, СИ. Рапопорта Н.К. Малиновской, В.Н Анисимова. - М., 2004.-С. 20-33.
3. Логвинов С.В., Герасимов А.В. Костюченко А.В. Морфологические изменения в эпифизе у крыс при длительном освещении ярким светом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. - № 7. – С. 97-99.
4. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации // Морфология. - 2004. - Т. 125. - № 1. - С. 71-75.
5. Бондаренко Л.О. Значення взаємодії факторів внутрішнього і зовнішнього середовища в регуляції функціональної активності пініальної залози: Автореф. дис. докт. біол. наук/ Інститут ендокринології та обміну речовин. АМН України. К., 2003.12-26.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. - 2000.- Т.8, № 1. С. 142-145.
7. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики. -Д: Наука, 2006.- 211 с.

## ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРЕНХИМЫ ЛЁГКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ИТРАКОНАЗОЛА И КОРРЕКЦИИ КСЕНОГЕННОЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЬЮ

\*Шатов Д. В., Пикалюк В. С., Киселёв В. В.

Кафедра нормальной анатомии, Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского  
Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, Симферополь, Россия

\*Corresponding author: dmitrii\_shatov@mail.ru

### Abstract

#### SEXUAL FEATURES OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PARENCHYMA OF RAT'S LUNGS UNDER INTRODUCTION OF ITRACONAZOLE AND CORRECTION OF XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID

**Background:** There are the data indicating the positive influence of itraconazole (I) at fungal infections, non-small cell pulmonary carcinoma and prostatic cancer. The information about changes in the pulmonary parenchyma under introduction of I is still scanty. Previously we have noted that parenteral introduction of xenogenic cerebrospinal fluid (XCSF) results in decrease of intensity of collagen fibers and positive influence over characteristics of lung's morphometry.

**Material and methods:** The research was performed on 30 Wistar rats, which were divided into the following groups: the placebo group, the group which was getting I and placebo, the group which was getting I and XCSF. The animals were divided into subgroups by sex. The parenchyma was studied by morphological methods.

**Results:** The introduction of I to Wistar rats resulted in increase of percentage of emphysematous areas at the expense of decrease of percentage of the areas with intact parenchyma; this effect was more pronounced at female rats. The introduction of XCSF to the female rats, which were getting I, resulted in increase of percentage of the intact areas at the expense of reduced percentage of emphysematous areas. The introduction of XCSF to male rats, which were getting I, resulted in increase of emphysematous areas at the expense of reduce of the percentage of non-changed parenchyma; this was also accompanied by more pronounced collagen formation.

**Conclusions:** Introduction XCSF female rats has a protective effect, and males - worsened histologic.

**Key words:** itraconazole, cerebrospinal fluid, parenchyma of lungs, correction, morphometry.

### Актуальность

Итраконазол – один из представителей класса азолов, применяемый для профилактики развития и терапии инвазивных микозов. Механизм действия итраконазола обусловлен ингибированием цитохрома P 450, а именно его изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7, что приводит к угнетению синтеза важного компонента грибковой клеточной мембраны – эргостерола через угнетение ланостерол-14- $\alpha$ -диметилазы. Благодаря своей липофильной природе концентрация

итраконазола в лёгких в 2-3 раза превышает плазменную концентрацию, чем и обуславливает свою клиническую эффективность в терапии инвазивных микозов лёгких [1].

В последнее время появились сообщения об эффективности итраконазола в терапии некоторых видов злокачественных заболеваний: немелкоклеточный рак лёгкого (антиангиогенный эффект за счёт влияния на сосудистый эндотелиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов), рака простаты (антиангиогенный эффект и супрессия «пути ежа» (Hedgehog signaling) [2-4].

Кроме описанных побочных эффектов, таких как диарея, запор, тошнота, боли в животе и головные боли, отмечены случаи сердечной недостаточности, вследствие митохондриальной дисфункции, развитие фатального гепатита, [5,6]. Также наблюдали случаи развития надпочечниковой недостаточности при приёме итраконазола [7-9].

При этом сведений о происходящих изменениях в паренхиме лёгких, связанных с приёмом итраконазола, мало. Описано развитие итраконазол-индуцированного пневмонита, а также развитие фиброза лёгких в процессе лечения паракокцидиоидомикоза [10, 11].

Ранее нами было отмечено, что парентеральное введение ксеногенной цереброспинальной жидкости (КЦСЖ) приводило к уменьшению выраженности коллагеноза, положительному влиянию на показатели морфометрии лёгких в норме и при радиационно-индуцированном повреждении лёгких [12-15]. Это влияние обусловлено действием биологически активных веществ, содержащихся в составе ликвора [16].

Цель исследования: изучение морфологических особенностей лёгких крыс линии Вистар, получавших итраконазол, при коррекции КЦСЖ, а также выяснить факт и степень влияния контролируемых факторов воздействия, половой принадлежности и их взаимодействия на результирующие признаки морфометрии паренхимы лёгких.

## Материал и методы

Исследование проведено на 30 крысах линии Вистар обоих полов зрелого возраста (5 месяцев). Животные были разделены на следующие группы (по 6 животных в каждой): группа плацебо (П), группа итраконазола + плацебо (И+П), группа итраконазола + КЦСЖ (И+КЦСЖ). В качестве плацебо вводили внутримышечно 0,9% раствор натрия хлорида по схеме в дозе 0,002 мл/г с интервалом 2 дня (всего 10 введений). КЦСЖ вводили внутримышечно по аналогичной схеме. Ксеногенную цереброспинальную жидкость получали путём субокципитальной пункции у лактирующих коров с сохранением в ампулах после пропускания через бактериальные фильтры «Миллипор» [17]. Животным ежедневно вводили через гастральный зонд препарат «Итракон» в дозе 30 мг/кг (производство – компания «Фармак», действующее вещество - итраконазол) на протяжении 10 дней. После этого животным вводили П или КЦСЖ. Животные были распределены на подгруппы по половому признаку. Срок эксперимента составлял 30 дней. После декапитации под общим эфирным обезболиванием, забирали лёгкие, которые фиксировали в 10% растворе формальдегида. Левое лёгкое заливали в парафин. Затем изготавливали гистологические срезы по общепринятым методикам с последующей их окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином (по Ван Гизону). Микроскопию проводили с помощью светового микроскопа Olympus CX-41, морфометрию – в программе «Olympus DP Soft». При исследовании определяли процентное содержание участков с неизменной паренхимой (НП), эмфиземой (Э), дистелектазами (Э), кровоизлияниями (К), выраженность коллагеновых волокон. Процентное содержание исследуемых признаков определяли как отношение суммарной площади исследуемого признака к исследуемой общей площади, выраженное в процентах. Все полученные данные подвергали статистической обработке с использованием лицензионной версии программного обеспечения Open Office и Statistica 10.0. При анализе полученных данных рассчитывали среднюю арифметическую для всей группы, среднеквадратическое отклонение, ошибку средней величины, показатели динамики (абсолютный прирост, темп роста, темп прироста, абсолютное значение одного процента прироста). При использовании метода вариационной статистики для оценки значи-

мости отличий полученных данных использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при значении  $p \leq 0,05$ ; перед использованием параметрического критерия проверяли распределение на нормальность. С помощью полученных при двухфакторном дисперсионном анализе данных оценивали степень оказываемого влияния контролируемых факторов воздействия, половой принадлежности и их взаимодействия на структуру паренхимы лёгких крыс.

Соблюдение основных биоэтических норм при проведении исследования подтверждены заключением комитета по биоэтике МА имени С. И. Георгиевского.

### Результаты и обсуждение

При изучении морфометрии лёгких самок получили следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1

#### Показатели морфометрии паренхимы лёгких самок, $M \pm m$ , % ( $p < 0,05$ )

Группы	НП	Э	Д	К
П	83,36±0,58	11,8±0,57	2,52±0,11	2,32±0,11
И+П	36,22±1,46	58,28±1,47	2,22±0,08	3,29±0,09
И+КЦСЖ	58,38±0,56	31,66±0,38	9,96±0,45	0

У крыс группы П процентное содержание участков с неизменной паренхимой составило 83,36%, эмфиземы – 11,8%, дистелектазов – 2,52%, кровоизлияний – 2,32%.

При введении итраконазола в сочетании с плацебо самкам отмечали уменьшение процентного содержания участков неизменной паренхимы на 47,14% ( $p < 0,001$ ), дистелектазов - на 0,3% ( $p < 0,05$ ) за счёт увеличения процентного содержания участков эмфиземы на 46,48% ( $p < 0,001$ ) и кровоизлияний – на 0,96% ( $p < 0,001$ ).

Введение КЦСЖ самкам, получавшим итраконазол, оказывало положительный эффект, приводя к увеличению процентного содержания участков неизменной паренхимы на 22,16% ( $p < 0,001$ ), дистелектазов – на 7,74% ( $p < 0,001$ ) и уменьшению процентного содержания участков эмфиземы на 26,62% ( $p < 0,001$ ), кровоизлияний – на 3,29% ( $p < 0,001$ ).

При изучении морфометрии лёгких самцов получили следующие результаты (таблица 2): введение итраконазола совместно с плацебо приводило к уменьшению процентного содержания неизменной паренхимы на 32,61% ( $p < 0,001$ ), при одновременном увеличении процентного содержания участков эмфиземы и кровоизлияний на 30,19% ( $p < 0,001$ ) и 2,42% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Таблица 2

#### Показатели морфометрии паренхимы лёгких самцов, $M \pm m$ , % ( $p < 0,05$ )

Группы	НП	Э	Д	К
П	83,36±0,58	11,8±0,57	2,52±0,11	2,32±0,11
И+П	50,75±1,98	41,99±2,04	2,52±0,11*	4,74±0,24
И+КЦСЖ	44,94±1,42	51,68±1,44	2,77±0,09*	0,6±0,021

\* -  $p > 0,05$

Коррекция при помощи КЦСЖ приводила к менее выраженному положительному эффекту: уменьшение процентного содержания участков с неизменной паренхимой на 5,81% ( $p < 0,05$ ), процентного содержания участков с кровоизлияниями на 4,13% ( $p < 0,001$ ) и увеличению процентного содержания участков эмфиземы на 9,69% ( $p < 0,01$ ).

Для сравнения показателей отклонений морфометрии лёгких крыс в зависимости от половой принадлежности определили показатели динамики (таблицы 3, 4).

Таблица 3

**Показатели динамики влияния введения итраконазола на морфометрические показатели паренхимы лёгких крыс**

Исследуемая область	Самки		Самцы	
	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1% прироста	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1% прироста
НП	-56,55	0,834	-39,12	0,834
Э	93,99	0,118	255,89	0,118
Д	-11,9	0,025	0,33	0,025
К	41,45	0,023	104,03	0,023

Таблица 4

**Показатели динамики влияния введения КЦСЖ на морфометрические показатели паренхимы лёгких крыс, получавших итраконазол**

Исследуемая область	Самки		Самцы	
	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1% прироста	Темп прироста, %	Абсолютное значение 1% прироста
НП	61,19	0,362	-11,45	0,507
Э	-45,68	0,583	23,08	0,420
Д	349,26	0,022	9,81	0,025
К	-100,00	0,033	-87,07	0,047

При сравнении темпов прироста самок и самцов обнаружили, что введение итраконазола с плацебо сопровождалось более высоким темпа прироста процентного содержания участков эмфиземы и кровоизлияний среди самок, сочетаясь с более высоким темпом убыли процентного содержания участков с неизменённой паренхимой.

Замена плацебо на КЦСЖ у самок, получавших итраконазол, приводило к более выраженному росту процентного содержания участков с неизменённой паренхимой, сопровождаясь более высоким темпом убыли процентного содержания участков с эмфиземой. Темп убыли процентного содержания участков кровоизлияний был выше у самцов, получавших КЦСЖ на фоне постоянного приёма итраконазола.

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Степень влияния контролируемых факторов и их взаимодействия на морфометрические показатели лёгких крыс, получавших итраконазол, и коррекцию, %**

Фактор / Показатель	Воздействие	Половая принадлежность	Взаимодействие факторов
НП	97,92	0,52*	83,82
Э	97,68	5,67*	89,58
Д	95,11	88,19	94,45
К	97,38	65,74	58,95

$p < 0,05$ , \* - незначимый результат

При окрашивании пикрофуксином (по Ван Гизону) в легочной ткани крыс наблюдали коллагеновые волокна в группе П, которые визуализируются в периваскулярных и перибронхиальных зонах, в межальвеолярных перегородках.

У животных групп И+П обоих полов соединительно-тканые волокна визуализировались в виде тонких, красноватых волоконцев вокруг капилляров межалвеолярных перегородок, с тенденцией увеличения их количества в периваскулярных и перибронхиальных зонах. Среди самок группы И+КЦСЖ коллагеновые волокна определяются в виде красноватых волоконцев и достаточно толстых тяжей, располагающихся как в структурах межалвеолярных перегородок, так и вокруг достаточно крупных сосудов легочной ткани.

Среди самцов группы И+КЦСЖ, по сравнению самками аналогичной группы, степень коллагенообразования более выражена: отмечается прогрессивное нарастание содержания соединительной ткани вокруг капилляров межалвеолярных перегородок, в периваскулярных и перибронхиальных зонах.

Половые различия, обнаруженные в паренхиме лёгких крыс под влиянием итраконазола, подтверждаются и другими исследователями. В исследовании по изучению легочного фиброза, индуцированного введением блеомицина, выявлено уменьшение выраженности фиброза у крыс, подвергшихся овариэктомии, и дозозависимое увеличение содержания проколлагена-1 и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 под влиянием эстрадиола [18].

В другом исследовании по изучению эффективности цисплатина в терапии немелкоклеточного рака лёгкого обнаружено, что эстрогены и прогестерон уменьшали цисплатин-индуцированный апоптоз через уменьшение активности каспаз [19].

Кроме этого обнаружено, что в очагах интерстициальной пневмонии концентрация эстрадиола выше в 2,8 раза, а ароматазы – в 7,2 раза, в сравнении с неизменёнными участками легочной ткани. [20].

Подтверждается отрицательное влияние эстрадиола на канцерогенез лёгких крыс, обнаруженный в исследовании по изучению влияния гонадэктомии на канцерогенез лёгких [21].

При этом было обнаружено, что тестостерон оказывает положительное защитное действие на лёгкие при аутоиммунных заболеваниях [22].

Сниженный уровень тестостерона обнаружен и среди мужчин, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями лёгких [23]. Также обнаружено, что андрогены обладают ингибирующим влиянием на эпителиально-мезенхимальную трансформацию [24].

Таким образом, более выраженные изменения среди крыс-самок обусловлено нарушением метаболизма тестостерона, нивелируя его протективное влияние, при сохранённом влиянии эстрогенов.

Введение КЦСЖ крысам-самкам оказывало протекторное действие, приводя к увеличению процентного содержания неизменённой паренхимы и участков дистелектаза за счёт уменьшения процентного содержания эмфизематозных участков и участков кровоизлияний. Изменение морфометрических показателей сопровождается уменьшением выраженности коллагеновых волокон.

Введение КЦСЖ крысам-самкам приводило к усилению деструктивных изменений: уменьшение процентного содержания неизменённой паренхимы за счёт увеличения процентного содержания эмфизематозных участков, усиления коллагенообразования.

Разнонаправленность изменений, произошедших в легочной паренхиме крыс, вероятно, обусловлено влиянием КЦСЖ на содержание половых гормонов: снижение уровня эстрадиола у самок на 19,3%, тестостерона у самцов – на 21% [25].

## Выводы

1. Введение итраконазола крысам зрелого возраста линии Вистар приводило к увеличению процентного содержания участков с эмфиземой за счёт уменьшения процентного содержания участков с неизменённой паренхимой, более выраженное у самок.

2. Парентеральное введение КЦСЖ крысам-самкам линии Вистар, получавшим итраконазол, приводило к увеличению процентного содержания участков с неизменённой паренхимой за счёт уменьшения процентного содержания участков с эмфиземой.

3. Парентеральное введение КЦСЖ крысам-самцам линии Вистар, получавшим итраконазол, приводило к увеличению процентного содержания участков с эмфиземой за счёт уменьшения процентного содержания участков с неизменённой паренхимой, сопровождаясь более выраженным коллагенообразованием.

4. Проведённый двухфакторный дисперсионный анализ продемонстрировал высокую степень изолированного влияния контролируемого фактора воздействия и во взаимодействии с контролируемым фактором половой принадлежности. При этом контролируемый фактор половой принадлежности изолированно не оказывал значимого влияния на процентное содержание неизменённой паренхимы и эмфизематозных участков.

## Литература

1. Role of itraconazole in haematology/oncology / N.A. Pandya, A.A. Atra, U. Riley, C.R. Pinkerton // *Arch Dis Child*. – 2003. – V.88 – P.258–260.
2. Itraconazole inhibits angiogenesis and tumor growth in non-small cell lung cancer / B.T. Aftab, I. Dobromilskaya, Jun O. Liu, Ch.M. Rudin // *Cancer Res*. – 2011. – V. 71(21). – P.6764–6772. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0691.
3. Nacev B.A. Synergistic inhibition of endothelial cell proliferation, tube formation, and sprouting by cyclosporin A and itraconazole / B.A. Nacev, Jun O. Liu // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6(9): e24793. – DOI: 10.1371/journal.pone.0024793.
4. Repurposing itraconazole as a treatment for advanced prostate cancer: a noncomparative randomized phase II trial in men with metastatic castration-resistant prostate cancer / E.S. Antonarakis, E.I. Heath, D.C. Smith et al. // *Oncologist*. – 2013. – Vol.18(2). – P.163–173.
5. Fatal hepatitis after long-term pulse itraconazole treatment for onychomycosis / M. Tuccori, F. Bresci, B. Guidi et al. // *Pharmacother*. – 2008. – Vol.42(7):1112-7. – doi: 10.1345/aph.1L051.
6. Okuyan H. Heart failure induced by itraconazole / H Okuyan, C Altın // *Indian J Pharmacol*. – 2013. – Vol.45(5). – P.524–525. – DOI: 10.4103/0253-7613.117751.
7. Ершова О.Н. Фармакокоррекция гипердренокортицизма у собак / О.Н. Ершова, Л.Ю. Карпенко // Екатеринбург: Ветеринарная клиника. – 2008. - №12. – С. 15-16.
8. Cushing's syndrome due to pharmacological interaction in a cystic fibrosis patient / K.M. Main, M. Skov, I.B. Sillesen et al. // *Acta Paediatr*. – 2002. – Vol. 91(9). – P.1008–11.
9. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide / M. Skov, K.M. Main, I.B. Sillesen et al. // *Eur Respir J*. – 2002. – V. 20. – P.127–133. – DOI: 10.1183/09031936.02.00248002.
10. Akira M. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients / M. Akira, H. Ishikawa, S. Yamamoto. *Thoracic Imaging September*. – 2002. – Vol. 224, Issue 3.
11. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy / A.M. Tobón, C.A. Agudelo, M.L. Osorio et al // *Clinical Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 37. – P.898–904.
12. Шатов Д.В. Онтогенетические особенности влияния ксеногенной цереброспинальной жидкости на лёгкие крыс при парентеральном введении / Д.В. Шатов, В.С. Пикалюк, В.В. Шаланин, Т.С. Шимкус // *Журнал клинических та экспериментальных исследований*. – 2014. – Т. 2, №2. – С. 160-167.
13. Шатов Д.В. Влияние ксеногенной цереброспинальной жидкости на паренхиму лёгких крыс после однократного тотального облучения / Д.В. Шатов, В.С. Пикалюк, В.В. Шаланин, Т.С. Шимкус // *Морфология*. – 2014. – Т.8, №2. – С. 77-88.
14. Шатов Д.В. Анализ морфометрических показателей паренхимы лёгких крыс, подвергшихся однократному тотальному облучению и коррекции ксеногенной цереброспинальной жидкостью / Д.В. Шатов, П.Е. Григорьев // *Клиническая и экспериментальная патология*. – 2014. – Т. XIII, № 3(49). – С. 204-207.
15. Шатов Д.В. Анализ морфометрических показателей паренхимы лёгких крыс при парентеральном введении ксеногенной цереброспинальной жидкости / Д.В. Шатов, П.Е. Григорьев // *Интер-медикал: Материалы IX Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли: Медицинские науки, Фармацевтические науки, Ветеринарные науки, Биологические науки, Химические науки» (г. Москва, 27-28 марта 2015)*. – 2015. - № 3(9). – С. 56-62.
16. Ликвор как гуморальная среда организма / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач (мл.) и др. – Симферополь: ИТ «Ариал», 2010. – 192 с.
17. Пат. Украина. UA 65154 МПК А61К 35/24 (2006.01), А61к 35/12 (2006.01) Способ получения биологического препарата ликвора: Пат. Украина. UA 65154 МПК А61К 35/24 (2006.01), А61к 35/12 (2006.01) В.С.

- Пикалюк, В.В. Ткач, М.А. Кривенцов, Л.Р. Шаймарданова, Е.Ю. Бессалова, В.В. Киселёв, Ю.П. Зайвый, А.О. Лесковский; ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского». – № u201106266; заявл. 19.05.2011, опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22.
18. Gender-based differences in bleomycin-induced pulmonary fibrosis / M. Gharaee-Kermani, K. Hatano, Ya. Nozaki et al. // *Am J Pathol.* – 2005. – V. 166, № 6. – P. 1593–1606. – DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62470-4. – PMID: PMC1602429.
  19. Progesterone and estrogen prevent cisplatin-induced apoptosis of lung cancer cells / M. Grott, S. Karakaya, F. Mayer et al // *Anticancer Res.* – 2013. – V. 33, № 3. – P.791-800.
  20. Tissue concentrations of estrogens and aromatase immunolocalization in interstitial pneumonia of human lung / S. Taniuchi, F. Fujishima, Y. Miki et al. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2014. – pii: S0303-7207(14)00165-8. – DOI: 10.1016/j.mce.2014.05.016.
  21. Gender-dependent effects of gonadectomy on lung carcinogenesis by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in female and male A/J mice / F. Ninomiya, M. Yokohira, S. Kishi et al. // *Oncol Rep.* – 2013. – V. 30, № 6. – P.2632–2638. – DOI: 10.3892/or.2013.2759.
  22. Testosterone is protective in the sexually dimorphic development of arthritis and lung disease in SKG mice / R.C. Keith, J. Sokolove, B.L. Edelman et al. // *Arthritis Rheum.* – 2013. – V. 65, № 6. – P.1487–1493. – DOI: 10.1002/art.37943.
  23. Endogenous testosterone level and testosterone supplementation therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis / E. Atlantis, P. Fahey, B. Cochrane et al. // *BMJ Open.* – 2013. – V.3, № 8: e003127. – DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003127.
  24. Effects and mechanism of dehydroepiandrosterone on epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells / Xu L, Xiang X, Ji X et al. // *Exp Lung Res.* – 2014. – V. 40, № 5. – P.211-221. – DOI: 10.3109/01902148.2013.879966.
  25. Бессалова Е.Ю. Биологические эффекты цереброспинальной жидкости на репродуктивную систему крыс / Е.Ю. Бессалова, В.С. Пикалюк, В.А. Королёв // *Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований.* – 2013. – Т.1. – №1. – С. 26-55.

## ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ В ИСТОРИИ АНАТОМИИ РОССИИ

Шведавченко А. И., Кудряшова В. А., \*Оганесян М. В., Ризаева Н. А.

Кафедра анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Москва, Россия

\*Corresponding author: marine-oganesyan@mail.ru

### Abstract

#### SIGNIFICANT DATES IN THE HISTORY OF ANATOMY OF RUSSIA

2014 was remembered in the history of anatomy by the following important dates: the world community celebrated 500 years since the birth of A. Vesalius, the great anatomist of the Renaissance, the 250th anniversary of the founding of the Department of Human Anatomy of the First Moscow State Sechenov Medical University and 150 years since the birth of professor of the Department of P. I. Karuzin. 2014 was a significant year for the St. Petersburg School of Anatomy: marked the 250th anniversary of the birth, P. A. Zagorski and 200 years since the birth of the famous anatomist of 19th-century V. L. Gruber.

**Key words:** anatomy, important dates, A. Vesalius, V. L. Gruber, P. A. Zagorski, P. I. Karuzin.

Анатомия относится к числу фундаментальных дисциплин медицинского образования, на основании которой формируются знания о структурно-функциональных особенностях человеческого организма. 2014 год в истории анатомии запомнился рядом знаменательных дат.

В декабре 2014 года мировая общественность отмечала 500 лет со дня рождения Андрея Везалия - великого анатома эпохи крупных открытий в науке, преобразований и застоя, расцвета и преследования великих учёных [1].

Эпоха Возрождения считается «золотым веком анатомии»: именно тогда происходило ее становление как науки. Нельзя найти ни одну область деятельности человека, которую бы не за-